ENANTIOSELEKTIVE SYNTHESEN AN POLYMEREN MIT CHIRAL GEPRÄGTEN HOHLRÄUMEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jürgen Vietmeier
aus Duisburg

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0109

ENANTIOSELEKTIVE SYNTHESEN AN POLYMEREN MIT CHIRAL GEPRÄGTEN HOHLRÄUMEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jürgen Vietmeier

aus Duisburg

1985

1. Berichterstatter : Prof. Dr. G. Wulff

2. Berichterstatter : Prof. Dr. H.D. Martin

Tag der mündlichen Prüfung : 06. 02. 1985

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Organische Chemie II der Universität Düsseldorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Wulff in der Zeit von Februar 1981 bis Dezember 1984.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. G. Wulff, danke ich für seine vielfältigen Anregungen und seine wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.
Allen Mitarbeitern der Abteilung, insbesondere Frau A. Patzke und Frau D. Koschel, danke ich für ihre kollegiale Zusammenarbeit, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I	Einleitung	1
II	Theoretischer Teil	14
1.	Auswahl des Reaktionstyps und Synthese geeigneter Haftgruppen	14
2.	Synthese der polymerisierbaren chiralen Monomere	30
3.	Durchführung von polymeranalogen Reaktionen und enantioselektive Synthesen an einem einfachen Modell	58
4.	Enantioselektive Synthesen an Polymeren mit mehrfach gebundenen L-Phenylalanin- und L-Glutaminsäure-Matrizen	84
5.	Untersuchungen zu Äquilibrierungen und enantioselektiven Synthesen an Polymeren mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin-Matrizen	109
III	Zusammenfassung	138
IV	Experimenteller Teil	
1.	Apparatives	141
2.	Lösungsmittel und Ausgangssubstanzen	142
3.	Synthese der Haftgruppen	143
4.	Aminosäureester-Hydrochloride	149
5.	N-geschützte Aminosäuren	151
6.	Vinylaryliden-Aminosäuresalze	152
7.	4-Vinylbenzylester der Glutaminsäure	155
8.	4-Vinylbenzylester von Phenylalanin	162
9.	4,4'-Divinylbenzhydrylester der Glutaminsäure	164
10.	4,4'-Divinylbenzhydrylester von Phenylalanin	167

Seite

11. Vinylaryliden-Monomere von Glutaminsäure-, Phenylalanin- und Glycinestern 170

12. Polymerisierbare Monomere von 3.4-Dihydroxy-phenylalanin 177

13. Aryliden-glycinester 181

14. Darstellung der Polymere 182

15. Bestimmung der inneren Oberfläche 185

16. GC-Analytik der Aminosäuren 186

16.1 Derivatisierung der Aminosäuren 186

16.2 Trennbedingungen für Enantiomere 189

16.3 Analytik mit internem Standard 191

16.4 Analytik bei Abspaltungen, Äquilibrierungen und Reaktionen 193

16.5 ee-Bestimmung bei chiralen Monomeren 197

17. Reaktionen im Monomeren 197

18. Darstellung von Reagenzien und Vergleichssubstanzen 198

19. Reaktionsapparaturen 199

20. Abspaltungen und Abspaltkinetiken 200

21. Äquilibrierungen 201

22. Wiederbelegungen 203

23. C-Alkylierungen 205

24. Aldolreaktionen 206

25. Racemisierungen und Retroracemisierungen 207

V Literaturverzeichnis 208

Häufig verwendete Abkürzungen

α	:	Trennfaktor
DBU	:	1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-en
DCC	:	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	:	4-Dimethylaminopyridin
DMF	:	Dimethylformamid
DVB	:	Divinylbenzol
ee	:	enantiomeric excess
EGDMA	:	Ethylenglycoldimethacrylat
Et_3N	:	Triethylamin
LDA	:	Lithiumdiisopropylamid
NPS-	:	o-Nitrophenylsulfenyl-
PFAA	:	Perfluorpropionsäureanhydrid
PG	:	Schutzgruppe
S_g	:	spezifische innere Oberfläche
TFA	:	Trifluoressigsäure
TFA-	:	Trifluoracetyl-
TFAA	:	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	:	Tetrahydrofuran
TMG	:	1,1,3,3-Tetramethylguanidin

I. Einleitung

Das Interesse an der Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen hat in den letzten zwei Jahrzehnten stark zugenommen. Ursache für diese Entwicklung ist die unterschiedliche biologische Aktivität von Enantiomeren bei chiralen Nahrungsmittelzusätzen und Pharmaka. Im Organismus werden "falsche" Enantiomere zumeist nicht verwertet oder führen zu toxischen Reaktionen, wie z. B. die teratogene Wirkung des (S)-Thalidomids, die durch die Contergan-Affäre bekannt geworden ist[1].

Enantiomerenreine Substanzen können, soweit sie nicht aus Naturprodukten zugänglich sind, prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt werden: Durch Racemattrennung oder durch enantioselektive Synthese. Die klassische Verfahrensweise besteht in der Synthese eines racemischen Produktes und anschließender Trennung der Enantiomere. Schwerwiegende Nachteile entstehen dadurch, daß bei dieser Methode die Ausbeute nur maximal 50% betragen kann und die Racemattrennung, wenn überhaupt realisierbar, häufig aufwendig ist. Schon aus rein ökonomischen Gründen sollten daher enantioselektive Synthesen vorteilhafter sein.

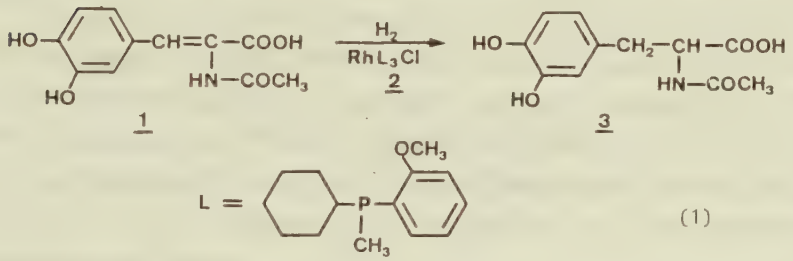
Bei enantioselektiven Synthesen muß zwischen katalytischen und nicht katalytischen Reaktionen differenziert werden. Die katalytischen Reaktionen werden nochmals untergliedert in enzymatische und nicht enzymatische Reaktionen. Das Reaktionsprodukt muß mit hoher Enantiomerenreinheit (enantiomeric excess = ee) erhalten werden, damit eine nachfolgende Racemattrennung vermieden oder zumindestens vereinfacht wird.

Umfangreiche wissenschaftliche Arbeiten über nicht katalytische enantioselektive Synthesen haben zur Entwicklung von eleganten

und effizienten Methoden geführt, deren Vielfalt bereits den Rahmen von Übersichtsartikeln sprengt[2-7]. Vorteilhaft ist die in vielen Fällen mögliche Voraussage der Induktionsrichtung, die durch sterische Faktoren im Übergangszustand bestimmt wird und durch Auswahl des chiralen Hilfsreagenzes variiert werden kann. Das chirale Hilfsreagenz muß allerdings in der Regel in äquimolaren Mengen mit dem Edukt umgesetzt werden und nach der Reaktion aus dem Produkt wieder abgespalten und zurückgewonnen werden. Dies erfordert eine aufwendigere und damit weniger ökonomische Prozeßführung als bei katalytischen enantioselektiven Synthesen, bei denen ein Katalysator seine chirale Information auf ein reversibel gebundenes Substrat transformiert.

Die Konkurrenzfähigkeit von Synthesen mit Racemattrennung und enantioselektiven Synthesen unter ökonomischen Aspekten läßt sich gut am Beispiel der Produktion von Aminosäuren diskutieren, die bei weitem die größte enantiomerenrein synthetisierte Stoffgruppe darstellen[8, 9]. Die "synthetische Methode" (z. B. nach Strecker, Bucherer, Snyder) hat vorwiegend für die Darstellung von Glycin und Methionin Bedeutung, da Glycin kein asymmetrisches C-Atom enthält und der Nährwert von D- und L-Methionin identisch ist. Alle anderen Aminosäuren müssen enantiomerenrein synthetisiert werden. Trotz preiswerter petrochemischer Ausgangsprodukte sind die durch die zusätzlichen Verfahrensschritte der Racemattrennung und Racemisierung des D-Enantiomers verursachten Kosten dabei vergleichsweise hoch. Alternativ werden daher zunehmend enantioselektive Verfahren eingesetzt, die die Synthese mit anschließender Racemattrennung voraussichtlich vollständig ersetzen werden[9].

Unter den nicht enzymatischen enantioselektiven Synthesen konnte sich bisher nur ein einziges Verfahren durchsetzen. Die Darstellung von L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa), einem Medikament zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit, wird bei Monsanto mit einer Jahresproduktion von 200 t durchgeführt[10]. Durch homogene katalytische Hydrierung des prochiralen Substrats 1 an einem Wilkinson-Komplex 2[11, 12] wird das Produkt 3 mit hoher Enantiomerenreinheit (ee > 96%) erhalten (1)[13].



(1)

Nicht katalytische enantioselektive Aminosäuresynthesen[14, 15], wie sie z. B. von Corey[16] und Schöllkopf[17] entwickelt wurden, haben für die großtechnische Produktion keine Bedeutung. Chancen bestehen für derartige Verfahren aber bei der Herstellung von pharmazeutischen Spezialitäten, wie z. B. D-Aminosäuren[18].

Die größte Bedeutung bei der industriellen Aminosäureproduktion haben die enzymatischen Verfahren. Mit Hilfe der Biokatalysatoren lassen sich fast alle Aminosäuren enantiomerenrein und kostengünstig darstellen.

Man unterscheidet zwischen "Fermentationsmethode" und "enzymatischer Methode". Bei der Fermentationsmethode wird ein Mikroorganismus mit seinem gesamten Enzymsystem zur Produktion einer bestimmten Aminosäure in einem diskontinuierlichen Verfahren eingesetzt. Als Beispiel sei die Synthese von L-Glutaminsäure aus D-Glucose haltigen Rohstoffen und Ammoniak (340000 Tonnen/Jahr) erwähnt[8]. Wenn keine geeigneten Wildtyp-Organismen vorhanden sind, können durch die Biotechnologie "künstliche" Mutanten entwickelt werden, die durch modifizierte metabolische Aktivitäten den jeweiligen Anforderungen besser entsprechen[8, 9]. Bei der "enzymatischen Methode" wird nur ein besonders aktiver Teil des Enzymsystems eines Mikroorganismus verwendet. Technisch relevant wurde diese Methode erst, als es gelang, die Enzyme durch Fixierung an polymere Träger zu immobilisieren[19]. Die Reaktion kann damit kontinuierlich in Säulen durchgeführt werden und die Isolierung des Reaktionsprodukts ist unproblematisch.

Dieser Ausblick auf die technische Aminosäureproduktion läßt deutlich die Tendenz erkennen, daß katalytische enantioselektive Synthesen für die Darstellung reiner Enantiomere allen anderen Verfahren vorzuziehen sind. Voraussetzung dafür ist jedoch, passende Katalysatorsysteme zu finden, die für die jeweiligen Synthesen und Produkte maßgeschneidert sind ("catalyst tailoring"), damit hohe chemische und optische Ausbeuten erreicht werden können. Prädestinierte Katalysatoren sind die Enzyme, deren Eigenschaften vor allem hinsichtlich Substrat-, Wirkungs- und Stereospezifität unübertroffen sind. Die hohe Spezifität dieser Biokatalysatoren beschränkt aber gleichzeitig ihre allgemeine Anwendbarkeit.

Ein Enzym ist immer nur für eine bestimmte Reaktion oder Reaktionsfolge an einem definierten Substrat optimal geeignet. Für viele Reaktionstypen und Zielverbindungen existieren jedoch in der Natur keine brauchbaren Enzyme. Daher wird der Chemiker vor die reizvolle Aufgabe gestellt, Enzyme oder enzymanalog arbeitende Systeme zu kreieren, die für spezielle Ansprüche maßgeschneidert sind.
Im wesentlichen sind dazu bisher drei verschiedene Wege beschritten worden: Katalyse an Übergangsmetallkomplexen, gentechnologische Modifizierung von Enzymsystemen und Entwicklung von Enzym-Modellen.

Katalysen mit chiralen Übergangsmetallkomplexen[20-25] konnten nur in wenigen Fällen mit hoher Effizienz realisiert werden[26], wie bereits am Beispiel der Synthese von L-Dopa demonstriert. Aktivität und Stereoselektivität dieser katalytischen Systeme sind häufig unbefriedigend und lassen sich in der Regel nicht mit enzymatischen Effekten vergleichen.
Mit Hilfe der Gentechnologie[27, 28] können durch Manipulation an Genen von Mikroorganismen modifizierte Enzymsysteme erzeugt werden, die in ihrer Wirkungsweise den "natürlichen" äquivalent sind. Als Beispiel seien nur die Synthesen von Insulin und Interferon[29,30] sowie verbesserter Enzyme für die Fermentationstechnologie[27] genannt. Die durch diese noch recht junge Technologie hervorgebrachten Entwicklungen sind revolutionär und haben gute Aussichten, ganze Produktionszweige zu innovieren, obwohl sie auch Risiken beinhalten[31] und an ethische Grenzen zu stoßen drohen.

Mit der Entwicklung von Enzym-Modellen[32, 33] wurde eine weitere Möglichkeit zur Erreichung enzymanaloger Eigenschaften geschaffen.

Es wird dabei versucht, mit vergleichsweise einfachen Systemen die katalytischen Fähigkeiten von Enzymen nachzuahmen. Aus den strukturellen und mechanistischen Erkenntnissen über Enzyme werden die wesentlichen Merkmale abstrahiert und für den Aufbau von Modellen genutzt. Dieses biomimetische Vorgehen ist daher eng mit den natürlichen Prozessen verknüpft, so daß bei Modelluntersuchungen gewonnene Ergebnisse auch zum besseren Verständnis von enzymatischen Vorgängen beitragen. Wesentliche Merkmale einer enzymatischen Katalyse sind in Abbildung 1 an einem einfachen Beispiel wiedergegeben. Dargestellt ist eine enantioselektive Substitution an einem prochiralen Substrat.

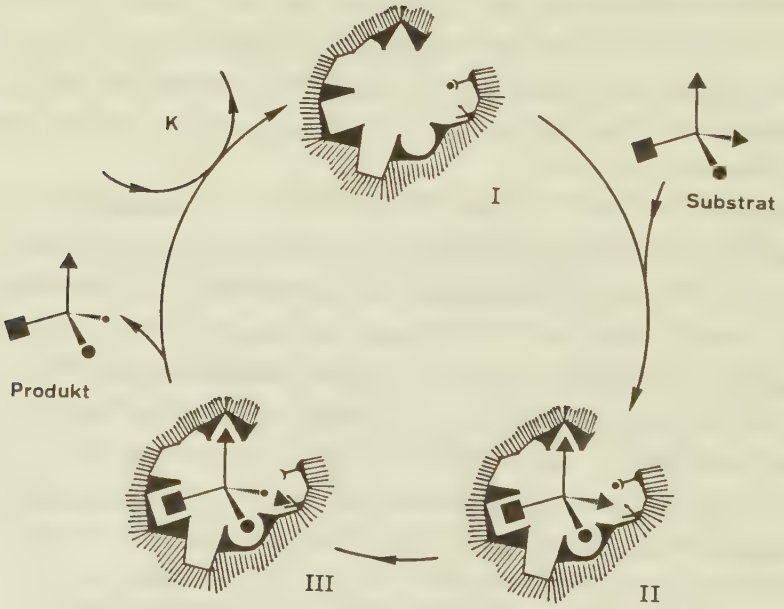


Abb. 1: Beispiel einer enzymatischen Katalyse

In der Stufe I liegt das aktive Zentrum des Enzyms als dreidimensionaler chiraler Hohlraum mit sterisch eindeutig angeordneten Haftmöglichkeiten vor (discontinuate-words-Anordnung nach Schwyzer[34]). Die Geometrie des Hohlraums ist durch die gestrichelt angedeutete Tertiärstruktur der Peptidkette festgelegt. Zwischen Hohlraum und Substrat können kovalente und nicht kovalente Wechselwirkungen ausgebildet werden, wobei die nicht kovalenten - wie Wasserstoffbrücken und hydrophobe Wechselwirkungen - für die Spezifität größere Bedeutung haben. Nach der Ogston-Regel[35] muß zumindestens eine Dreipunkt-Wechselwirkung zwischen Enzym und Substrat möglich sein.

Die Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes in Stufe II erfolgt unter diesen Voraussetzungen substratspezifisch nach dem Schloß-Schlüssel-Prinzip[36]. Das hier prochirale Substrat wird im Hohlraum so orientiert, daß nur eine der enantiotopen Gruppen auf den Co-Faktor ausgerichtet ist und substituiert werden kann. Infolge der optimalen Anordnung im Hohlraum wird eine Nachbarschaftsbeziehung erzeugt, durch die die Aktivierungsenergie des Übergangszustands gesenkt und damit die Reaktion beschleunigt wird (Proximitätseffekt). Nach der stereospezifischen Substitution in Stufe III wird das Produkt freigesetzt und der aktive Hohlraum durch einen gekoppelten, meist enzymatischen Prozeß (K) für den folgenden Katalysecyklus regeneriert.

Vor allem bei der Einlagerung des Substrats und der Freisetzung des Produkts ändert sich vermutlich die Größe des Hohlraums, um diese Schritte zu erleichtern ("induced-fit" Effekt nach Koshland[37]).

Der makromolekulare Proteinkörper muß sich also in gewissen Grenzen flexibel verhalten können.

Enzym-Modelle, die in der Lage sind, eine oder mehrere Eigenschaften von Enzymen auszuführen, müssen demnach aus einem Hohlraum oder einer Matrix bestehen, die mit katalytisch wirksamen Gruppen versehen ist. Zwischen Enzym-Modell und Substrat müssen eindeutige Wechselwirkungen möglich sein, die zu definierten sterischen Verhältnissen im Komplex führen. Beispiele für derartige Enzym-Modelle sind Mizellen[38], Cyclodextrine[39] und kronenetherähnliche Makrocyklen[40].

Die α-Cyclodextrine, die aus sechs Glucopyranosid-Einheiten aufgebaut sind, besitzen z. B. einen zylindrischen Hohlraum, der gerade einem Benzolring Platz bietet. Sie eignen sich zur katalytischen Beschleunigung von Phenylester-Spaltungen durch Substrat-Enzym-Umacylierung, wie in Abb. 2 an einem einfachen Beispiel dargestellt.

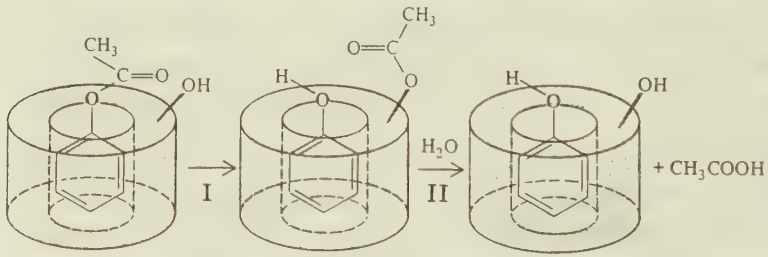


Abb. 2: Katalyse mit Cyclodextrinen

Durch modifizierte Cyclodextrine kann die Esterspaltung (Schritt I) um den Faktor 10^6 beschleunigt werden.

Schritt II ist jedoch vergleichsweise langsam und der Substratrest läßt sich kaum noch aus dem Hohlraum freisetzen.
Die von Cram entwickelten chiralen Kronenether eignen sich z. B. zur enantioselektiven Komplexierung von Aminosäure-Derivaten ("host-guest complexation chemistry")[41, 42].

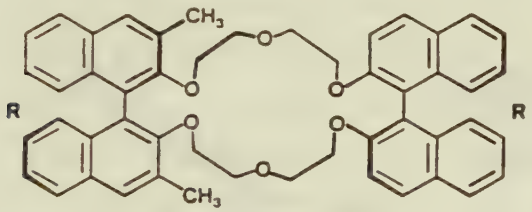


Abb. 3: Beispiel eines chiralen Kronenethers (R, R-Form)

Durch die axial-chiralen Binaphthylgruppen (Abb. 3) wird ein Polyether-Hohlraum mit hoher Chiralitätsbarriere für das "falsche" Enantiomer aufgebaut, so daß Racemattrennungen möglich sind. In modifizierten Systemen mit katalytischen Gruppen läßt sich auch eine enantioselektive und beschleunigte Esterspaltung erreichen[43].

Ein andersartiges und völlig neues Konzept zur Entwicklung von Enzym-Modellen wurde von G. Wulff durch die Darstellung enzymanaloger Polymere realisiert. Ein chiraler Hohlraum wird dabei direkt durch das Substrat (als Matrize) in einer makromolekularen Matrix geprägt (Abb. 4).

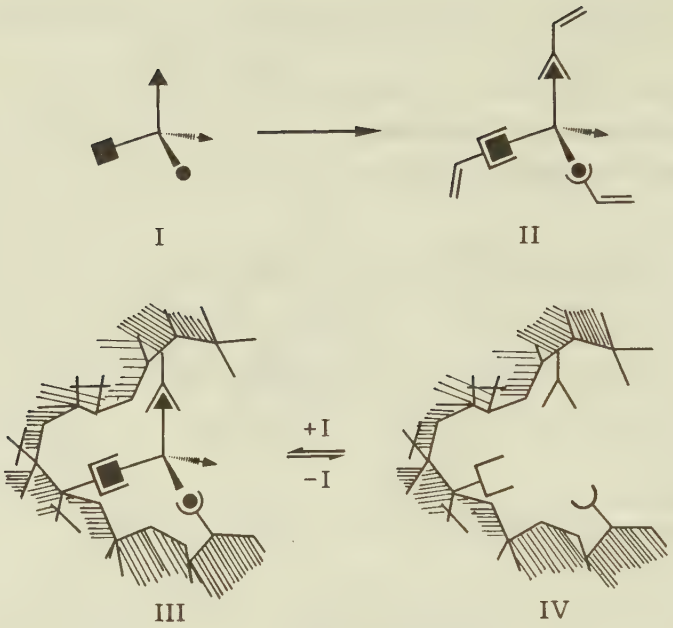


Abb. 4: Enzymanaloge Polymere

Das Enantiomer I (Matrize bzw. Template) wird über seine funktionellen Gruppen mit polymerisierbaren Verbindungen zu einem chiralen Monomer II umgesetzt. Dieses chirale Monomer wird dann unter stark vernetzenden Bedingungen mit Comonomeren in Gegenwart eines Inertstoffes copolymerisiert. Durch dieses Polymerisationsverfahren[44)] wird ein makroporöses Polymer (III) erhalten, das durch ein untereinander verbundenes System von Poren und Kanälen die Zugänglichkeit der Matrize gewährleistet.

Nach Abspaltung der Matrize verbleibt ein Hohlraum (IV) mit fixierten Haftgruppen, die in einer substratspezifischen "discontinuate-words"-Anordnung vorliegen. Wesentliche Anforderungen an ein Enzym-Modell - sterisch eindeutige Anordnung von Haftstellen in einem chiralen Hohlraum mit makromolekularer Umgebung - sind damit erfüllt. Weiterhin können zusätzliche prägende Effekte durch hydrophobe Wechselwirkungen zwischen Matrize und Polymermatrix in den Hohlräumen der enzymanalogen Polymere angenommen werden.

Bisher wurden in unserem Arbeitskreis folgende Matrizen eingesetzt: D-Mannosid-Derivate[45, 46]; D-Mannit[47, 48]; L-Propandiol[48]; L-Phenylglycin[49]; L-Phenylalanin[49]; D-Glycerinsäure und Derivate[50-55]. Zur Bindung dieser Matrizen wurden kovalente Wechselwirkungen zwischen Diolen und verschiedenen Boronsäuren[45-48, 50-58]; Aldehyden und primären Aminen[49, 50, 60]; Carbonsäuren und Aminen[47, 50, 52-54]; sowie Boronophthaliden mit Alkoholen[61] ausgenutzt.
Die substratspezifischen Eigenschaften der enzymanalogen Polymere lassen sich durch Racemattrennungen im Batchverfahren eindrucksvoll belegen. Dabei werden zwischen Racemat und chiralem Hohlraum Diastereomere gebildet und das Matrizen-Enantiomer wird bevorzugt aufgenommen. Bei systematischen Untersuchungen an Polymeren mit α-D-Phenylmannosid als Matrize (Abb. 5) wurde festgestellt, daß die Spezifität der Polymere stark von der Polymerstruktur abhängt[62, 63]. Diese läßt sich durch Variation von Zusammensetzung der Polymerisationsmischungen und Polymerisationsbedingungen in weiten Grenzen modifizieren[64].

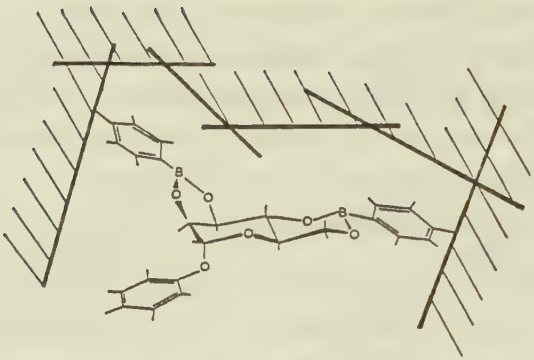


Abb. 5: Hohlraum mit α-D-Phenylmannosid über Boronsäuren gebunden

Die besten Ergebnisse werden an Polymeren mit dem relativ flexiblen Vernetzer Ethylenglycoldimethacrylat erhalten. Bei Äquilibrierungen können Trennfaktoren von $\alpha = 3.6$ erzielt werden ($\alpha = K_D/K_L$; K_D, K_L = Verteilungskoeffizienten der D- und L-Form zwischen Polymer und Lösung). Die bei den Enzymen erwähnte Flexibilität der Matrix ist daher auch bei enzymanalogen Polymeren von großer Bedeutung.

Das Konzept der Matrizenpolymerisation wird mittlerweile auch in mehreren anderen Arbeitskreisen[65-70] angewendet. Die Spezifität der Polymere wurde dort, wie auch in unserem Arbeitskreis, bisher lediglich durch Racemattrennungen bzw. Trennungen strukturell ähnlicher Substrate untersucht. Der einzige Versuch, enantioselektive Synthesen an enzymanalogen Polymeren zu realisieren,

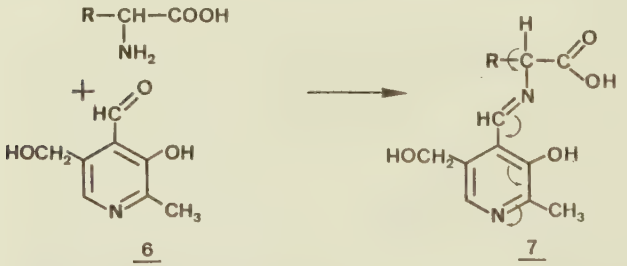
wurde von Shea[71] unternommen. Aus einer prochiralen Dicarbonsäure wurde dabei eine chirale Verbindung mit einem Enantiomerenüberschuß von 0.05% synthetisiert. Dieses Ergebnis ist völlig unbefriedigend und steht in keinem Verhältnis zu den Anreicherungen, die bei Äquilibrierungen erzielt werden können.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher untersucht werden, inwieweit sich enantioselektive Synthesen an enzymanalogen Polymeren realisieren lassen. Als Matrizen und Zielstoffgruppe wurden die Aminosäuren ausgewählt, da diese einen leicht zugänglichen und modifikationsreichen "chiral pool" bilden und sich durch ihre funktionellen Gruppen zur Darstellung chiraler polymerisierbarer Monomere anbieten.

II. Theoretischer Teil

II.1 Auswahl des Reaktionstyps und Synthese geeigneter Haftgruppen

Einen wesentlichen Anteil bei Aufbau- und Umwandlungsreaktionen der Aminosäuren im Stoffwechsel haben Enzyme mit Pyridoxalphosphat als Cofaktor. Die Reaktion der Aldehydgruppe des Pyridoxals 6 mit Aminosäuren führt zur Bildung von Schiff'schen Basen 7, in denen eine hohe C-H-Acidität am α-C-Atom der Aminosäure vorliegt. Das Proton ist außerordentlich leicht abstrahierbar, da der Heteroaromat einen stark elektronenziehenden Effekt hat und die Möglichkeit zur Ausbildung eines konjugierten chinoiden Systems besteht, wie in (2) angedeutet.

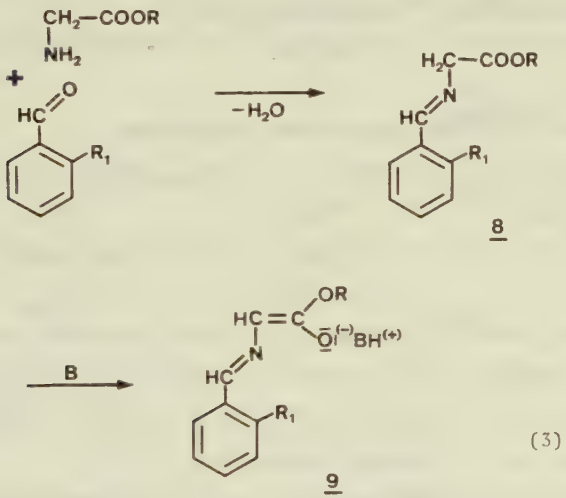


(2)

Auf diese Weise können in den entsprechenden Enzymen Transaminierungs-, Decarboxylierungs-, Racemisierungs- und Aldolreaktionen etc. durchgeführt werden[32, 72].

Diese Reaktionen wurden auch in vitro nachvollzogen[73] und sind präparativ interessant für den Aufbau von Aminosäuren aus Glycin über C-C-Verknüpfungsreaktionen.

Setzt man Glycinester mit einfachen Aldehyden, wie Benzaldehyd oder Salicylaldehyd, zu den Schiffbasen 8 um, so erhält man ein Glycin-Synthon, in dem die Aminofunktion zur Acceptorgruppe umgepolt ist. Dadurch wird die Deprotonierung von 8 erleichtert und das resultierende Enolat 9 stabilisiert (3).



(3)

B = Base, R_1 = H; OH

Das Enolat 9 läßt sich unter milden Reaktionsbedingungen mit elektrophilen Reagenzien zu substituierten Aminosäuren umsetzen. Durch C-Alkylierung, Aldolreaktion und Michael-Addition werden damit eine Vielzahl von Aminosäuren präparativ zugänglich[74-88] (Abb. 6).

Die Azomethin-Bindung kann in den Reaktionsprodukten leicht im schwach sauren Medium hydrolysiert werden.

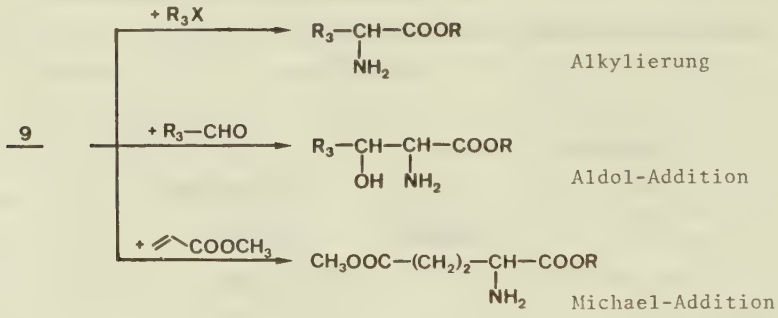
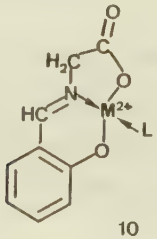


Abb. 6: Reaktionen des Enolats 9 mit elektrophilen Reagenzien

Die Reaktionen führen im allgemeinen zu hohen Ausbeuten und die Reaktionsbedingungen können vielseitig variiert werden. Durch Verwendung chiraler Aldehyde bei 8 wurden nach diesem Verfahren auch enantioselektive Synthesen durchgeführt[89-91].

Alternativ können die Reaktionen (Abb. 6) auch an Aryliden-Glycin-Komplexen wie 10 durchgeführt werden[92-95], wobei ebenfalls enantioselektive Verfahren entwickelt wurden[97-102]

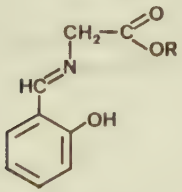


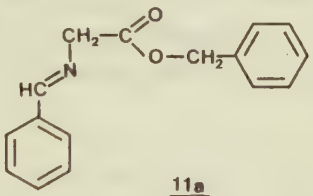
10

M^{2+}: z.B. Cu^{2+}, Ni^{2+}

L : Ligand

Das beschriebene Verfahren bietet sich für enantioselektive Synthesen an Polymeren mit chiral geprägten Hohlräumen an und wurde daher in der vorliegenden Arbeit für diesen Zweck angewendet. Vorteilhaft sind vor allem die schonenden Reaktionsbedingungen, da diese für den Erhalt der Hohlraumspezifität Voraussetzung sind[63] . Für Kontrollversuche im Monomeren wurden die Aryliden-Glycin-Derivate N-Salicyliden-glycinbenzylester 11, N-Benzyliden-glycinbenzylester 11a und N-Salicyliden-glycinmethylester 12 dargestellt.





11a

11 , R= CH_2-C_6H_5

12 , R= CH_3

Zur Durchführung der enantioselektiven Synthesen am Polymer wurde ein Konzept entwickelt, das in Abb. 7 am Beispiel einer Alkylierung wiedergegeben ist. Der Ablauf des Reaktionscyklus ähnelt dem bereits diskutierten Beispiel einer enzymatischen Katalyse (Abb. 1 , S.6).

Enantioselektive Synthesen am Polymer

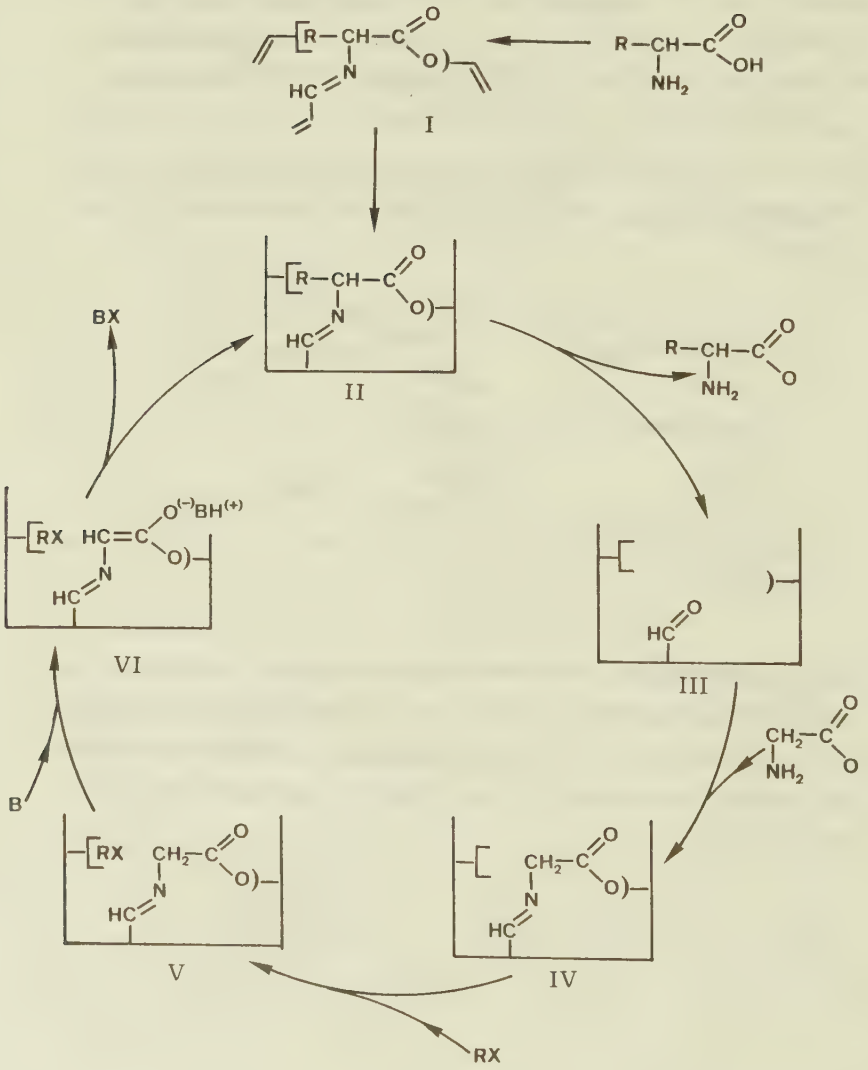


Abb. 7

Die Aminosäurematrize wird zunächst in ein geeignetes polymerisierbares Monomer (I) überführt. Nach Polymerisation unter Bedingungen, die zu makroporösen Polymeren führen[44], wird die Matrize abgespalten und der verbleibende Hohlraum (III) mit einem Glycin-Fragment belegt (IV). Das elektrophile Reagenz (RX) kann in einem nachfolgenden Schritt im Hohlraum gebunden werden (V), wenn eine entsprechende Haftgruppe vorhanden ist. Durch Deprotonierung mit einer Base (B) wird das prochirale Glycin-Fragment in das Enolat überführt (VI), dessen enantiotope Seiten im chiralen Hohlraum diastereotop sein sollten. Die Reaktion führt zur Matrize als Reaktionsprodukt (II), nach dessen Abspaltung ein Hohlraum (III) mit unveränderter Aktivität der Haftgruppen erhalten wird.

Eine prinzipielle Problematik bei diesem Konzept liegt darin, daß der Hohlraum durch das Reaktionsprodukt geprägt ist und nicht auf den Übergangszustand (VI) zugeschnitten ist. Bei enantioselektiven Synthesen ist aber die Geometrie des Übergangszustands für die Selektivität der Reaktion entscheidend. Es ist daher fraglich, ob die Wechselwirkungen zwischen Substrat und chiraler Umgebung in (VI) ebenso spezifisch sind, wie bei einer Batch-Äquilibrierung mit dem Racemat der Matrize.

Für die Überführung der Matrize in ein polymerisierbares Derivat bestehen verschiedene Möglichkeiten. Der einfachste Weg ist die Synthese eines chiralen Monomers Typ I (Abb. 8) durch Umsetzung eines Aminosäureesters mit einem polymerisierbaren Aldehyd.

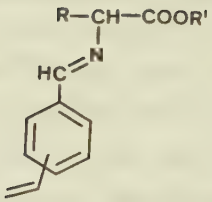
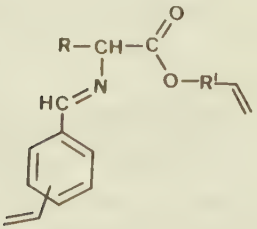
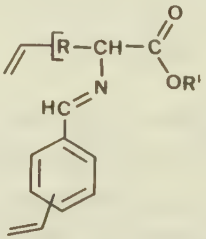


Abb. 8: Monomer-Typ I

Mit Typ I wird eine kovalente Einpunkt-Fixierung im Hohlraum erreicht, durch die eine Bindung des Glycinesters in (IV, Abb. 7) ermöglicht wird. Die chirale Prägung des Hohlraums wird im wesentlichen durch hydrophobe Wechselwirkungen erzielt.
Für eine kovalente Zweipunkt-Fixierung der Matrize können zwei Modelle in Betracht gezogen werden. Durch Schiffbasenbildung mit einem polymerisierbaren Aminosäureester erhält man den Verbindungstyp II, in dem das Glycin-Fragment zwei polymerisierbare Gruppen besitzt (Abb. 9). In Verbindungen des Typs III ist die Matrize sowohl am Glycin-Fragment wie auch am α-C-Substituenten mit potentiellen Haftgruppen versehen.



Monomer-Typ II



Monomer-Typ III

Abb. 9

Typ III beschränkt sich auf Aminosäuren, bei denen im Rest R zusätzliche funktionelle Gruppen vorhanden sind, wie z. B. Glutaminsäure und 3,4-Dihydroxyphenylalanin. Der Vorteil solcher Monomere liegt möglicherweise darin, daß bei einer Reaktion beide Reaktionspartner im Hohlraum kovalent gebunden sind und dadurch höhere Stereoselektivität erreicht wird.
Ein aus Typ II und III resultierendes Modell führt zu einer kovalenten Dreipunkt-Fixierung, wie sie am Monomer-Typ IV dargestellt ist (Abb. 10).

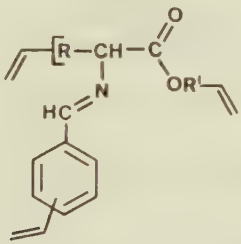
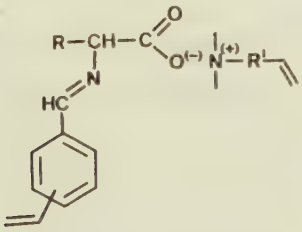
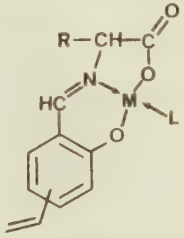


Abb. 10: Monomer-Typ IV

Bezieht man auch nicht kovalente Wechselwirkungen zur Haftung der Matrize ein, so können über ionische oder koordinative Bindungen zahlreiche weitere Modelle entwickelt werden, von denen hier mit Monomer-Typ V und VI (Abb. 11) zwei Beispiele wiedergegeben sind.



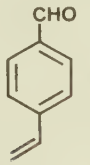
Monomer-Typ V



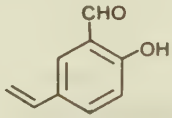
Monomer-Typ VI

Abb. 11

Für die Darstellung der beschriebenen Modell-Monomere mußten geeignete polymerisierbare Haftgruppen ausgewählt und synthetisiert werden. Dabei ist eine Haftgruppe durch die Reaktion selbst vorgegeben, da für die notwendige Azomethinbindung die Verwendung eines polymerisierbaren Aldehyds sinnvoll ist.
Als polymerisierbare Aldehyde wurden 4-Vinylbenzaldehyd 13 und 5-Vinylsalicylaldehyd 14 dargestellt.

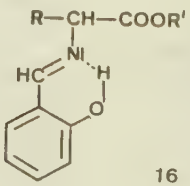


13



14

13 ist nach Dale[103] durch Umsetzung von p-Chlorstyrol 15 mit Dimethylformamid über eine Grignardreaktion erhältlich. 14 wurde durch Modifizierung einer Vorschrift von Wulff und Akelah[104] über eine Wittig-Reaktion ausgehend von 5-Chloromethylsalicylaldehyd dargestellt. Salicylidenaminosäureester 16 sind vergleichsweise stabiler als die entsprechenden Benzylidenderivate[105], da eine Wasserstoffbrücke über einen Sechsring ausgebildet werden kann[106-108].



16

Diese Wasserstoffbrücke führt auch zu einer Einschränkung der freien Drehbarkeit um die Bindung zwischen Azomethinkohlenstoff und Aromat, was für eine stereospezifische Hohlraumprägung sicherlich günstig ist. Ein weiterer Vorteil bei der Verwendung von 14 als Haftgruppe liegt in der gegenüber 13 geringeren Oxidationsempfindlichkeit der Aldehydgruppe. Dies ist wichtig, da im Polymer nach Abspaltung der Matrize die Aldehydgruppen auf einer großen Oberfläche (S_g ~ 400-600 m^2/g) verteilt vorliegen, so daß die Oxidation zur Carbonsäure durch Spuren Sauerstoff leicht möglich ist.

Die Auswahl und Synthese geeigneter polymerisierbarer Alkohole bzw. deren Derivate für die Veresterung der Aminosäuren zu den Monomeren vom Typ II und IV erweist sich als schwieriger, da die Esterbindung am Polymer unter schonenden Bedingungen gespalten werden muß, um die Spezifität der Hohlräume und die Aktivität der Aldehydgruppe zu erhalten.
Benzylester haben für die Haftung von Carbonsäuren in polymeranalogen Reaktionen mit Abstand die größte Bedeutung[112]. Durch die Entwicklung der Festphasen-Peptidsynthese nach Merrifield[109-111] wurde die Bildung und Spaltung polymerer Aminosäurebenzylester an schwach vernetzten Styrolpolymeren eingehend untersucht.

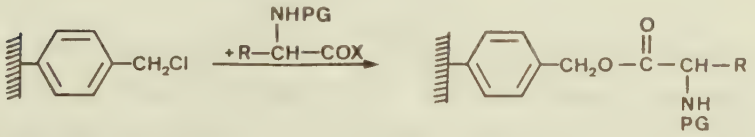
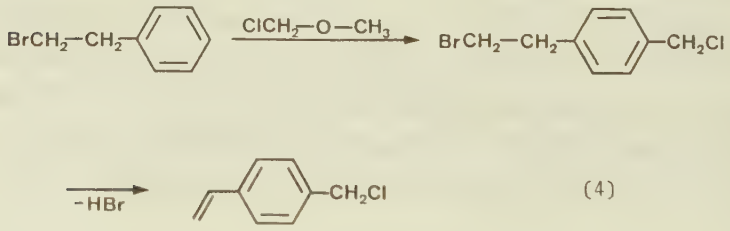


Abb. 12: Beispiel für die Veresterung einer geschützten Aminosäure an einem Merrifield-Harz.

Die Abspaltbedingungen sind in der Regel recht drastisch gewählt (z. B. HF; TFA/HBr), da das Produkt quantitativ in möglichst kurzer Zeit erhalten werden soll und der polymere Träger nach der Abspaltung verworfen wird.
Derartige Bedingungen sind aus den bereits erwähnten Gründen nicht auf enzymanaloge Polymere übertragbar. Dies wurde auch in einer Arbeit von Shea[71] bestätigt, der versuchte, polymere Benzylester mit siedender methanolischer HCl zu spalten. Da aber auch vielversprechende schonende Methoden[113, 114] zur Spaltung von Benzylestern zur Verfügung stehen, wurde zur Matrizenhaftung die Verwendung eines polymerisierbaren Benzylalkoholderivats, des 4-Vinylbenzylchlorids 17, in Betracht gezogen.
Nach Tanimoto[115] erhält man 17 durch Chlormethylierung und anschließender HBr-Eliminierung (4).

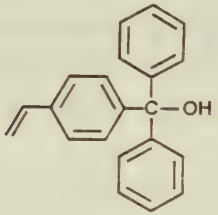


(4)

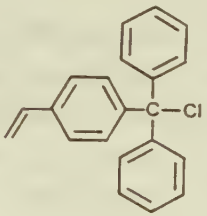
17

17 sollte sich mit N-geschützten Aminosäuresalzen nach bekannten Verfahren zu polymerisierbaren Aminosäureestern umsetzen lassen. Aus der Schutzgruppenchemie sind die Tritylester als sehr labile, schon mit wäßrigen Lösungsmitteln spaltbare Gruppierungen bekannt[113, 114]. Daher sollten sie sich auch für das hier behandelte Problem eignen.

Durch Überführung von p-Chlorstyrol 15 in die Grignardverbindung und deren Umsetzung mit Benzophenon wurde nach Braun[116] 4-Vinyltritanol 18 dargestellt. 18 wurde durch Umsetzung mit Acetylchlorid in 4-Vinyltritylchlorid 19[117] überführt.

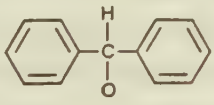


18



19

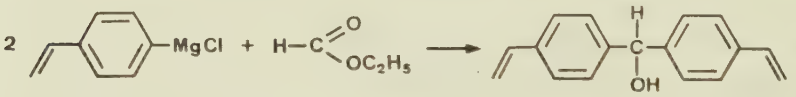
Die Darstellung von Aminosäuretritylestern ist problematisch, da aufgrund der Labilität der Estergruppierung nur wenige selektiv entfernbare Schutzgruppen für die Aminofunktion zur Verfügung stehen[113, 118]. Die Veresterung selbst ist durch den hohen sterischen Anspruch der Tritylgruppe schwierig und bisher nur an wenigen Beispielen erfolgreich durchgeführt worden[119, 120].
Als Alternative zur Tritylgruppe wurde von Zervas[121] die Benzhydrylgruppe 20 zum Schutz der Carboxylfunktion bei Aminosäuren eingeführt.



20

Benzhydrylester lassen sich im schwach sauren Medium leicht spalten, sind aber gegen stark verdünnte Säuren und wäßrige Lösungen relativ resistent[118, 122].

Der im Vergleich zum Tritylester geringere sterische Anspruch macht eine breitere Anwendbarkeit für die meisten Aminosäuren möglich[123, 124]. Polymerisierbare Benzhydrolderivate sind bisher nicht dargestellt worden, obwohl die Benzhydrylgruppe in polymeranalogen Reaktionen bereits verwendet wurde[125]. Es wurde daher versucht, eine entsprechende Synthese durchzuführen. Ausgehend von der Grignardverbindung des leicht zugänglichen p-Chlorstyrols 15 ließ sich durch Umsetzung mit Ethylformiat das 4,4'-Divinylbenzhydrol 21 synthetisieren (5).

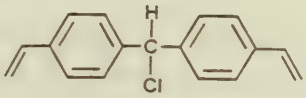


21 (5)

21 konnte als farbloser, amorpher Feststoff isoliert werden, der in nicht völlig trockenem Zustand auch bei tiefen Temperaturen sehr leicht polymerisiert.

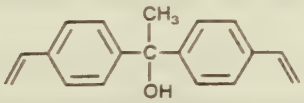
Mit 21 steht eine Haftgruppe zur Verfügung, die zwei polymerisierbare Funktionen trägt, und daher bei der Polymerisation als Vernetzer wirkt. Eine vernetzende Haftgruppe ist für stereospezifische Hohlraumprägungen möglicherweise günstig, da sie mit einiger Wahrscheinlichkeit eine kompaktere polymere Umgebung direkt am Substrat erzeugt und eingeschränkte freie Drehbarkeit besitzt. Andererseits ist die Reaktivität einer derartigen Haftgruppe sicherlich geringer als die einer entsprechenden Monovinyl-Verbindung, da eine geringere Flexibilität im Hohlraum durch den fehlenden "Spacer-Teil" zu erwarten ist.

Zur Erweiterung des präparativen Anwendungsbereichs konnte 21 mit Thionylchlorid in 4,4'-Divinylbenzhydrylchlorid 22 überführt werden.



22

Eine weitere Haftgruppe für die Carboxylfunktion von Aminosäuren, die in ihren Eigenschaften zwischen der Trityl- und der Benzhydrylgruppe stehen sollte, wurde mit der Synthese von 4,4'-Bis-(vinyl)-diphenylmethylcarbinol 23 gefunden.

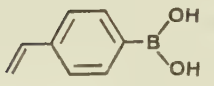


23

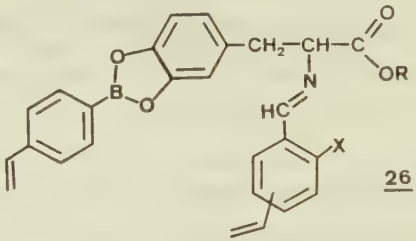
Die Darstellung erfolgte analog zu 21 durch Umsetzung von p-Vinylphenylmagnesiumchlorid mit Essigsäureethylester. Das sehr polymerisationsempfindliche Produkt 23 ließ sich nur als hochviskoses Oel isolieren, das durch Kristallisationsversuche, Säulenchromatographie und Hochvakuumdestillation nicht gereinigt werden konnte.

Für eine kovalente Zweipunkt-Fixierung vom Typ III (Abb. 9) kann auch die in unserem Arbeitskreis häufig verwendete p-Vinylphenylboronsäure 24[126] als Haftgruppe eingesetzt werden.

Durch Veresterung von 24 mit den phenolischen OH-Gruppen von Derivaten des L- 3,4-Dihydroxyphenylalanins 25 sollten sich Monomere wie 26 darstellen lassen.



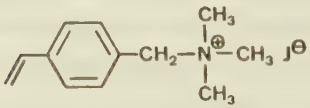
24



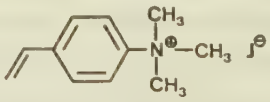
26

Boronsäureester lassen sich leicht durch wäßrige Lösungen spalten und sind von daher kompatibel mit der Schiffbasengruppierung.

Zur Synthese von Monomeren mit ionischen Wechselwirkungen (Typ V, Abb. 11) wurden die quaternären Ammoniumbasen N,N,N - Trimethyl-4-vinylbenzylammoniumiodid 27 und N,N,N -Trimethyl-4-vinylaniliniumiodid 28 dargestellt[49].



27



28

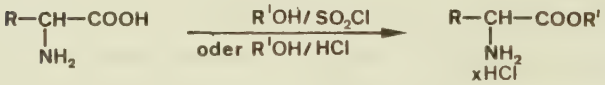
Durch Umsetzung dieser Verbindung mit Silbersalzen von Aminosäuren sollten Typ-V-Monomere zugänglich sein. Untersuchungen von Best[49] ergaben allerdings, daß derartige Monomere sehr leicht bei der Darstellung polymerisieren.

Die Verwendung von Haftgruppen mit primären Aminofunktionen, wie z. B. 4-Vinylbenzylamin, erschien wenig sinnvoll, da, wie A. Sarhan[96] feststellte, während der Polymerisation Amidbindungen gebildet werden können.

Chirale Haftgruppen wurden in der vorliegenden Arbeit bewußt nicht verwendet, da die Induktionsrichtung von chiralem Hohlraum und chiraler Haftgruppe prinzipiell gegenläufig sein kann. Dadurch können leicht Komplikationen bei der Interpretation von enantioselektiven Effekten auftreten. Außerdem sollte zunächst einmal der Einfluß eines chiralen Hohlraums allein studiert werden.

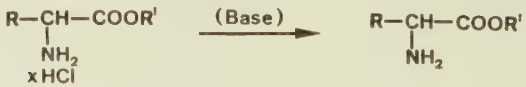
II.2 Synthese der polymerisierbaren chiralen Monomere

Monomere vom Typ I mit kovalenter Einpunkt-Fixierung (Abb. 8) sind leicht durch Umsetzung von Aminosäureestern mit 5-Vinylsalicylaldehyd 14 bzw. 4-Vinylbenzaldehyd 13 zugänglich. Die Veresterung der Aminosäuren mit primären Alkoholen läßt sich durch mehrstündiges Erhitzen der ungeschützten Aminosäure in mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol[123] oder durch Umsetzung derselben mit Alkohol und Thionylchlorid nach Brenner[130] durchführen. Diese Reaktionen verlaufen racemisierungsfrei und führen bei Verwendung des Alkohols in 20-50fachem Überschuß zu guten Ausbeuten an Aminosäureester Hydrochloriden (6).



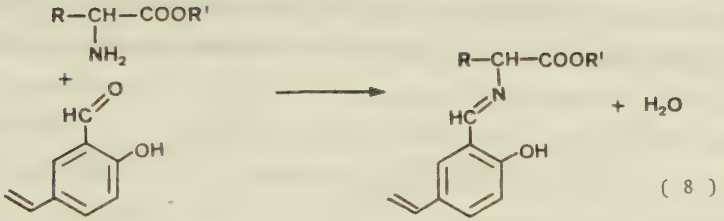
(6)

Die Überführung der Hydrochloride in die freien Aminosäureester gelingt z. B. mit wäßriger Na_2CO_3-Lösung, Ionenaustauschern oder - bei gut wasserlöslichen Estern vorteilhaft - mit ammoniakalischer Chloroformlösung (7).



(7)

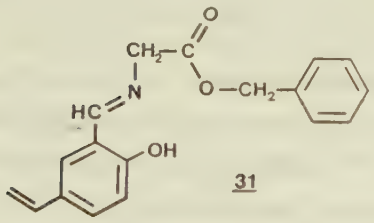
Die Reaktion zur Schiffbase kann bei RT (unter Entfernung des Reaktionswassers) durchgeführt werden (8).



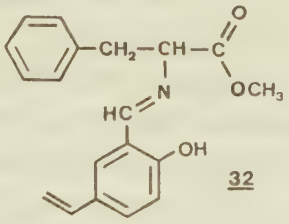
(8)

In vielen Fällen ist der Einsatz von Methanol als Lösungsmittel günstig, da dabei das Produkt aus dem Reaktionsgemisch auskristallisiert und dem Gleichgewicht entzogen wird.

Durch Umsetzung von Glycinbenzylester 29[131] und L-Phenylalaninmethylester 30[132] mit 5-Vinylsalicylaldehyd 14 wurden die polymerisierbaren Monomere N-5-Vinylsalicyliden-glycinbenzylester 31 und N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalaninmethylester 32 hergestellt.



31



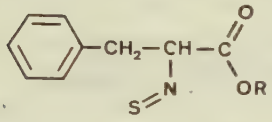
32

31 sollte als "Test-Monomer" für Reaktionen nach Abb. 7 am Polymer eingesetzt werden. Nach erfolgter Polymerisation von 31 zu makroporösen Polymeren können direkt Reaktionen mit elektrophilen

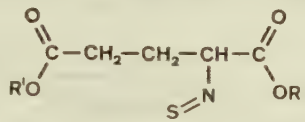
Reagentien durchgeführt und über Bestimmung des Umsatzes geeignete Reaktionsbedingungen ermittelt werden. Mit 32 steht ein einfaches chirales Monomer mit einer kovalenten Einpunkt-Fixierung zur Verfügung, durch das Untersuchungen am Polymer hinsichtlich Abspaltung, Belegung mit Glycinmethylester 33 und anschließender Reaktion mit Benzylbromid zur ursprünglichen Matrize ermöglicht werden. Sollten die Reaktionen bezüglich der Enantioselektivität erfolgreich verlaufen, können analog aufgebaute Monomere mit anderen Aminosäuren und Estergruppierungen hergestellt werden.

Bei Reaktionen an enantiomerenreinen Substanzen stellt sich immer die Frage, ob racemisierungsfrei gearbeitet wurde. Für die Darstellung der hier beschriebenen polymerisierbaren Aminosäurederivate ist dies von besonderem Interesse, da der chirale Prägungseffekt durch racemische Matrizenanteile gemindert wird. Zudem ist bekannt, daß Aminosäurederivate vor allem unter basischen Bedingungen relativ leicht zu Racemisierungen neigen. Daher wurde die enantiomere Reinheit aller dargestellten chiralen Monomere überprüft. Zu diesem Zweck wurden die Monomere nach bekannten racemisierungsfreien Verfahren[133)] durch saure Hydrolyse zersetzt und die verbleibenden Aminosäure Hydrochloride durch Veresterung und nachfolgende Acylierung in für gaschromatographische Untersuchungen geeignete flüchtige Derivate[134)] überführt. Die Prüfung auf enantiomere Reinheit erfolgte kapillar-gaschromatographisch an einer chiralen Phase nach Bayer[135)] und wird im Teil III.3 näher beschrieben.

Monomere vom Typ II, III und IV (Abb. 9 und 10) mit zwei bzw. drei kovalent gebundenen polymerisierbaren Gruppen sollten über die Matrizen L-Phenylalanin 34 und L-Glutaminsäure 35 dargestellt werden. In Abb. 13 sind die angestrebten Zielmoleküle wiedergegeben.



36



37

S : 4-Vinylbenzyliden-; 5-Vinylsalicyliden-

R : 4-Vinylbenzyl-; 4-Vinyltrityl-; 4,4' -Divinylbenzhydryl-

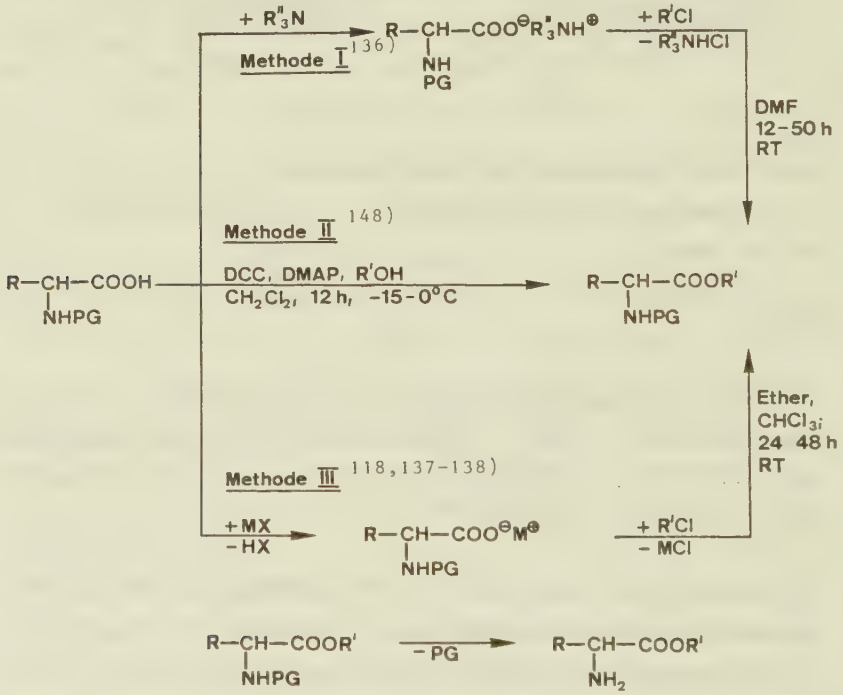
R': R, Alkyl

Abb. 13

Zur Synthese dieser Monomeren können prinzipiell zwei verschiedene Wege beschritten werden: 1.) Darstellung der Ester und anschließende Reaktion zu den Schiffbasen; 2.) Darstellung der Schiffbasen und nachfolgende Veresterung.

Die Synthese von polymerisierbaren Aminosäureestern konnte nicht, wie bei 29 und 30 beschrieben, durch azeotropes oder Thionylchlorid Verfahren durchgeführt werden. Versuche, 34 und 35 nach diesen Verfahren mit 4,4' -Divinylbenzhydrol 21 in Benzol umzusetzen, scheiterten, da 21 im Verlauf der Reaktion polymerisierte. Zudem liegen durch die Schwerlöslichkeit von Aminosäuren in inerten Lösungsmitteln und die Verwendung von großen Überschüssen der wertvollen Alkoholkomponente ungünstige Bedingungen für diese Verfahren vor.

Es wurden daher schonendere und ökonomischere Methoden zur Darstellung der Ester ausgewählt, für die jedoch die Einführung einer Schutzgruppe an der Aminofunktion erforderlich war. In Abb. 14 sind die verwendeten Methoden zur Darstellung von polymerisierbaren Aminosäureestern wiedergegeben.



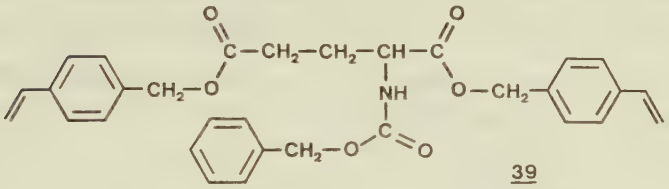
PG : Schutzgruppe ("protective group") ; M : Metall

DCC : N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid R_3N : Amin

DMAP : 4-Dimethylaminopyridin

Abb. 14: Methoden zur Darstellung polymerisierbarer Ester von Aminosäuren

Es wurde zunächst versucht, die aus der Peptidchemie bekannte Carbobenzoxy-Gruppe[139, 140] (Z-Gruppe) als Schutzgruppe einzusetzen. Die Z-Gruppe läßt sich durch Reaktion von Chlorameisensäurebenzylester mit Aminosäuren unter Schotten-Baumann-Bedingungen im Alkalischen einführen[141] und ist aus Aminosäurebenzylestern schnell und selektiv durch HBr/Eisessig abspaltbar[142, 143]. Durch Reaktion von N-Carbobenzoxy-L-glutaminsäure[144] 38 mit Triethylamin und 4-Vinylbenzylchlorid 17 in DMF konnte nach Methode I N-Carbobenzoxy-L-glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) 39 dargestellt werden.

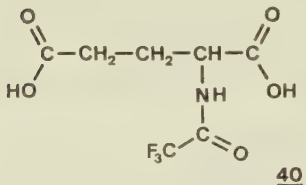


39

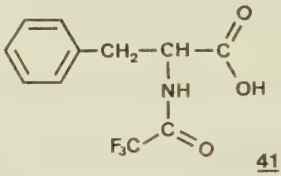
39 konnte jedoch nicht mit HBr/Eisessig in das entsprechnde Hydrobromid überführt werden, da bei allen Versuchen HBr-Addition an die Doppelbindungen erfolgte, was ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen wurde. Schonendere Bedingungen z. B. mit 1N HCl/Eisessig erforderten lange Reaktionszeiten und führten zu unselektiven Spaltungsreaktionen.

Alternativ zur Z-Gruppe bietet sich der von Weygand[145] eingeführte Trifluoracetyl-Rest (TFA) zum Schutz der Aminofunktion an. Dieser läßt sich leicht durch Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid einführen und kann mit äquivalenten Mengen Base abgespalten werden[146].

Zur Synthese von polymerisierbaren Estern wurden N-TFA-L-glutaminsäure 40 und N-TFA-L-phenylalanin 41 hergestellt[147].

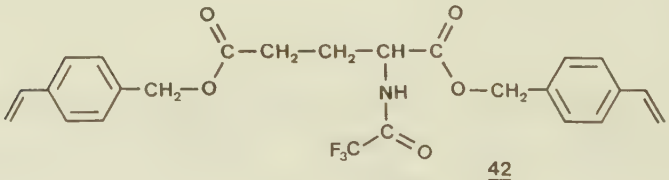


40



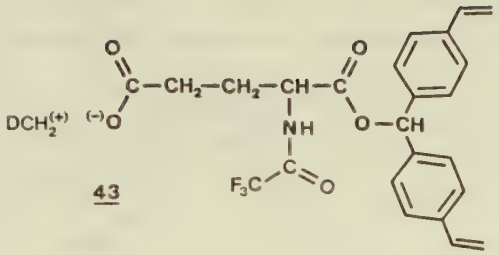
41

Bei Reaktionen von 40 nach Methode I mit 4-Vinylbenzylchlorid 17 und Triethylamin bzw. Dicyclohexylamin konnte nur geringer Umsatz zum α-Ester ^{1}H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Durch Überführung von 40 in das Disilbersalz und anschließender Umsetzung mit 17 nach Methode II konnte N-TFA-L-glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) 42 dargestellt werden.



42

Zur Darstellung der Divinylbenzhydrylester wurde 40 mit 4,4'-Divinylbenzhydrylchlorid 22 und Triethylamin nach Methode I umgesetzt. Es entstand ebenfalls nur der α-Ester, der durch Zugabe von Dicyclohexylamin als N-TFA-L-glutaminsäure-α-4,4'-divinylbenzhydrylester Dicyclohexylammoniumsalz 43 isoliert werden konnte.

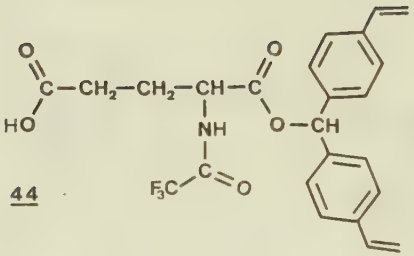


43

Zahlreiche Syntheseversuche von Divinylbenzhydrylestern ausgehend von 40 - z. B. über das Disilbersalz, das Anhydrid oder Thionylchlorid - verliefen erfolglos und sind nur im experimentellen Teil erwähnt.

Für die Synthese von Carbonsäureestern wurde von Neises und Steglich[148] ein modifiziertes DCC-Verfahren (DCC: N , N'-Dicyclohexylcarbodiimid) durch Verwendung des aktiven Acylierungskatalysators 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)[149] entwickelt. Ester von geschützten Aminosäuren sind nach diesem Verfahren bisher nur vereinzelt mit unterschiedlichen Erfolgen dargestellt worden[150, 151]. Potentielle Nachteile sind durch Racemisierungstendenzen und Bildung von N-Acylharnstoff gegeben.

Das Steglich-Verfahren wurde modifiziert in Methode III für die Synthese von Divinylbenzhydrylestern angewendet. So konnte aus N-TFA-L-glutaminsäure 40 und 4 , 4'-Divinylbenzhydrol 21 der N-TFA-glutaminsäure-α- 4 ,4''-divinylbenzhydrylester 44 dargestellt werden.



44

Der entsprechende Diester konnte nicht nachgewiesen werden. Das Reaktionsprodukt 44 wurde in fast vollständig racemisierter Form (ee = 2.8) erhalten.

Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen einer gleichzeitig erschienenen Arbeit von Olsen[152] überein. Dort wurden geschützte L-Glutaminsäure-γ-benzylester in einem vergleichbaren Carbodiimid-Verfahren zu den Diestern umgesetzt. Die Autoren stellten erhebliche Racemisierungen (10-50%) fest, die bei anderen Aminosäuren nicht auftraten. Durch Modelluntersuchungen wurde ein Racemisierungs-Mechanismus postuliert, der über einen sechsgliedrigen Übergangszustand verläuft (Abb. 15).

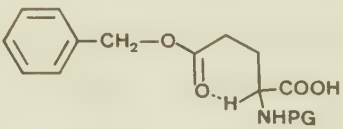
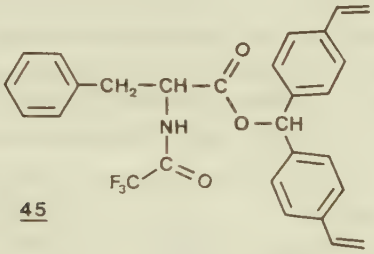


Abb. 15

Die hohe Racemisierung bei 44 kann möglicherweise auch auf die TFA-Schutzgruppe zurückgeführt werden, deren elektronenziehender Effekt eine erhöhte C-H-Acidität am α-C-Atom verursacht.

Durch Umsetzung von N-TFA-L-Phenylalanin 41 mit 21 nach Methode II konnte analog N-TFA-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester 45 synthetisiert werden.



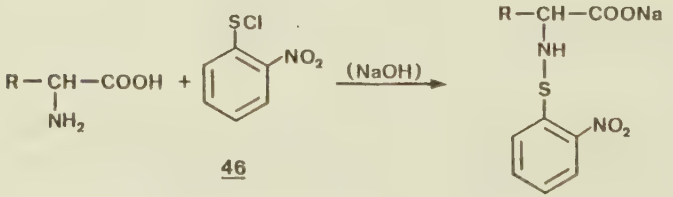
45

45 wurde ebenfalls nicht enantiomerenrein erhalten (ee = 85%). Daher erscheint ein racemisierungsfördernder Einfluß der TFA-Gruppe bei diesem Verfahren plausibel.

Versuche zur Abspaltung des TFA-Rests aus 42 und 45 führten zu enttäuschenden Resultaten. Weder durch starke Basen wie NaOH (äquivalente Mengen) und kurze Reaktionszeiten noch durch schwache Basen wie NH_3 und K_2CO_3 [153] unter variablen Bedingungen ließ sich eine selektive Abspaltung der TFA-Gruppe erreichen. Es konnten in keinem Fall präparativ relevante Mengen an ungeschütztem Aminosäureester isoliert werden. Offensichtlich wird die gleichzeitig eintretende Esterspaltung in diesen Fällen noch durch mesomere Effekte der Vinylgruppen begünstigt.

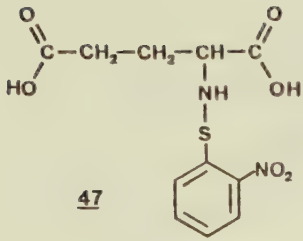
Nach den Mißerfolgen mit der basisch abspaltbaren TFA-Gruppe wurden Schutzgruppen angestrebt, die in schwach saurem Medium selektiv entfernbar sind. Zu den bekanntesten Amino-Schutzgruppen dieser Art zählen die tert.-Butyloxycarbonyl-Gruppe (t-BOC) und die o-Nitrophenylsulfenyl-Gruppe (NPS)[113, 114]. Da die NPS-Gruppe unter außerordentlich milden Bedingungen abspaltbar ist[156], wurde sie für die vorliegende Aufgabe bevorzugt.

Die von Goerdeler und Holst[157] erstmals verwendete und durch Zervas[158-161] eingehend untersuchte NPS-Schutzgruppe läßt sich durch Umsetzung mit o-Nitrophenylsulfenylchlorid 46 in Aminosäuren einführen (9).

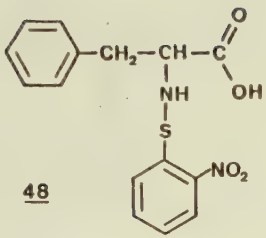


46 (9)

Nach diesem Verfahren wurden N-NPS-L-glutaminsäure 47[160] und N-NPS-L-phenylalanin 48[158] dargestellt.



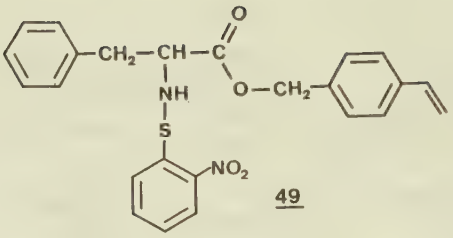
47



48

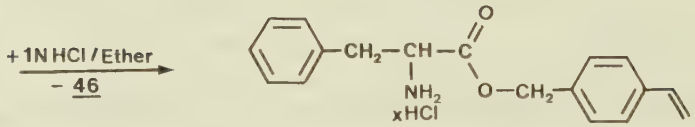
Zur Stabilisierung der NPS-Aminosäuren wird die Überführung in Dicyclohexylammoniumsalze empfohlen[158]. 47 und 48 ließen sich jedoch bei tiefen Temperaturen ohne feststellbare Zersetzung aufbewahren.

Die Reaktion von 48 mit 4-Vinylbenzylchlorid 17 und Triethylamin nach Methode I führte zu dem entsprechenden geschützten Aminosäureester 49 (10). Die Isolierung von 49 erwies sich als schwierig und es wurde daher versucht, die NPS-Gruppe direkt aus dem Rohprodukt der Reaktion abzuspalten. Zu diesem Zweck wurde das Reaktionsgemisch nach Entfernung des DMF über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und die interessierende Fraktion des Eluats - deutlich erkennbar durch die von der NPS-Gruppe verursachte tiefgelbe Färbung - in Ether gelöst. Zugabe von 1N HCl/Ether führte spontan zur Abspaltung der NPS-Gruppe. L-Phenylalanin-4-vinylbenzylester Hydrochlorid 50 kristallisierte dabei nahezu rein in der Abspaltlösung aus (10).



49

(10)

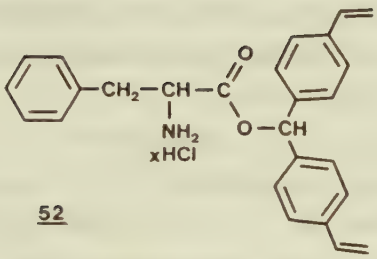


50

50 ließ sich auf diese Weise enantiomerenrein (ee > 99.8%) mit einer Ausbeute von 20% darstellen. Das Abspaltungsverfahren für die NPS-Gruppe konnte bei allen hier beschriebenen Synthesen verwendet werden.

Die relativ geringe Ausbeute bei der Synthese von 50 ist präparativ unbefriedigend und sollte daher durch Optimierung der Reaktionsbedingungen verbessert werden. Dies gelang durch Einsatz der sehr starken Base 1,1,3,3-Tetramethylguanidin (TMG) 51 bei Methode I. 50 konnte so mit einer Ausbeute von 60% enantiomerenrein synthetisiert werden.

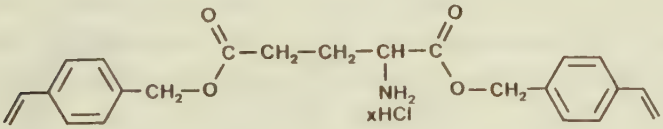
Über das DCC-Verfahren (Methode II) konnte aus N-NPS-L-phenylalanin 48 und 4,4'-Divinylbenzhydrol 21 nach Abspaltung der Schutzgruppe L-Phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester Hydrochlorid 52 synthetisiert werden.



52

Diese Reaktion verlief racemisierungsfrei und die Schutzgruppe ließ sich selektiv vom ebenfalls säurelabilen Benzhydrylester abspalten. 52 ließ sich auch nach Methode I aus 48, 4,4'-Divinylbenzhydrylchlorid 22 und TMG darstellen. Die Ausbeuten lagen aber deutlich niedriger als beim DCC-Verfahren.

Ausgehend von N-NPS-L-glutaminsäure 47 wurde analog zu 50 über Methode I mit TMG 51 L-Glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) Hydrochlorid 53 dargestellt.



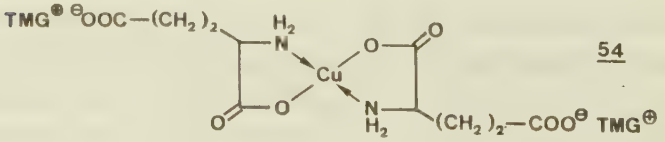
53

Entsprechende Umsetzungen mit den schwächeren Basen Triethylamin und Dicyclohexylamin führten nur zu α-Estern. 53 konnte auch mit schlechteren Ausbeuten über das Disilbersalz von 47 synthetisiert werden. Mit der Kombination von NPS-Schutzgruppe und TMG zur Synthese von empfindlichen Aminosäureestern in Verbindung mit dem

eleganten Abspaltverfahren ist eine Darstellungsmethode entwickelt worden, die sicherlich für eine breitere Anwendung geeignet ist. Gerade die nach Methode I schwer darstellbaren Diester der Glutaminsäure sind dafür prädestiniert.

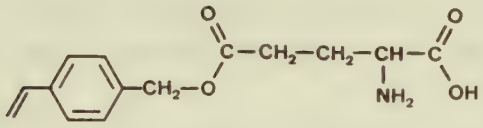
Versuche zur Darstellung von L-Glutaminsäure-bis-(4,4'-divinylbenzhydrylester) ausgehend von 47 verliefen erfolglos. Weder durch DCC-Umsetzungen nach Methode II noch durch Reaktionen mit 22 und TMG nach Methode I ließen sich präparativ brauchbare Mengen dieses Esters erhalten. ^{1}H-NMR-spektroskopisch konnten hauptsächlich nur Monoester nachgewiesen werden. Benzhydrylester der L-Glutaminsäure sind bisher nur über Reaktionen mit Diphenyldiazomethan hergestellt worden[124].

Monomere vom Typ III (Abb. 9) mit kovalenter Zweipunktfixierung an einer Glutaminsäure-Matrize sind nur schwer zugänglich, da mit Ausnahme weniger Beispiele gleichzeitiger Schutz der Amino- und α-Carboxylfunktion erforderlich ist[124, 162-165]. In einem von Feijen[166] modifizierten Verfahren[167] wurden zu diesem Zweck Kupfer-Komplexe der L-Glutaminsäure verwendet und mit primären Alkylhalogeniden zu γ-Estern umgesetzt. In Analogie zu diesem Verfahren wurde 54 mit 4-Vinylbenzylchlorid 17 in wäßriger DMF-Lösung bei RT umgesetzt.



54

Nach beendeter Reaktion wurde der Kupfer-Komplex mit Ethylendiaminotetraacetat gespalten. Dabei konnte L-Glutaminsäure-γ-4-vinylbenzylester 55 in guten Ausbeuten kristallin isoliert werden.



55

Bei entsprechenden Reaktionen von 54 mit 4,4'-Divinylbenzhydrylchlorid 22 ließ sich kein Umsatz nachweisen. Möglicherweise ist hierfür der zur homogenen Durchführung der Reaktion benötigte Wassergehalt verantwortlich.

Eine sehr interessante Verwendungsmöglichkeit für das Monomer 55 würde sich durch den Aufbau polymerer Systeme bieten, die zur Racemattrennung über Ligandenaustausch-Chromatographie[168, 169] befähigt sind, wie in Abb. 16 dargestellt.

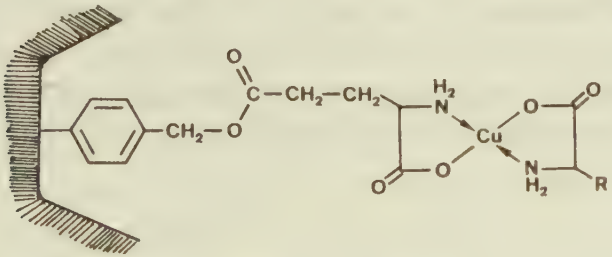
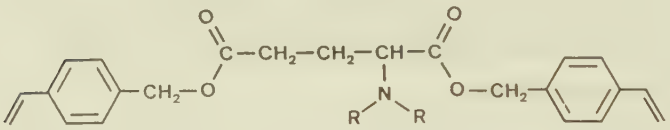


Abb. 16 :

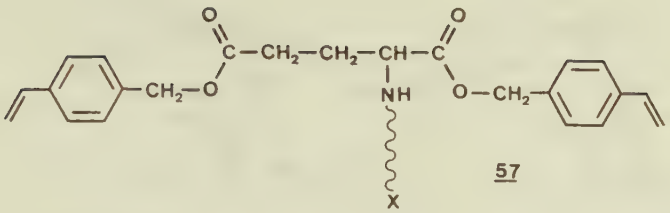
Polymere Trennmaterialien dieser Art werden bisher durch Umsetzung einer Aminosäure mit modifizierten Merrifield-Harzen hergestellt und haben beachtliche Erfolge bei Racemattrennungen von Aminosäuren über die Hochdruckflüssig-Chromatographie erzielt[170]. Mit 55 ließen sich makroporöse Polymere synthetisieren, mit denen zusätzliche Trenneffekte durch chiral geprägte Hohlräume erzielt werden sollten.
Weiterhin könnten chirale Comonomere eingesetzt werden, wie z. B. vernetzende Derivate 56, die leicht aus 55 erhältlich sind.



56

R = Alkyl, H, Methacryloyl

Dadurch werden in der Umgebung des polymergebundenen Liganden Chiralitätszentren gebildet, durch die eine effizientere Trennung realisierbar sein sollte. Ausgehend von 53 sind auch Verbindungen wie 57 zugänglich, die an Kieselgel gebunden werden können, so daß entsprechende Polymere auf der Oberfläche der Kieselgel-Partikel darstellbar sind.

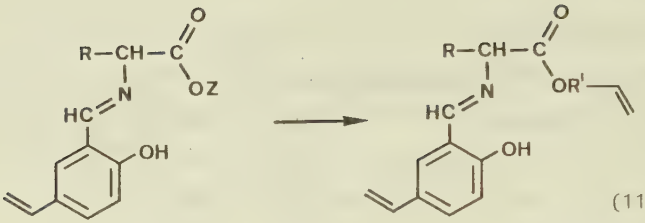


57

X= $-Si(OR)_3$

Synthesen von enzymanalogen Polymeren auf der Oberfläche von Kieselgelen sind in unserem Arbeitskreis in letzter Zeit eingehend bearbeitet worden[171-173]. Diese Systeme sind für chromatographische Racemattrennungen besonders interessant.

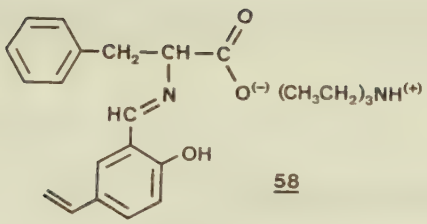
Die bisher beschriebenen Verfahren zur Darstellung von polymerisierbaren Aminosäureestern lassen sich nicht auf die Synthese von polymerisierbaren Tritylestern übertragen. Bei Versuchen, Tritylester von L-Phenylalanin 34 über Reaktionen von NPS-L-Phenylalanin 48 mit 4-Vinyltritylchlorid 19 nach Methode I oder mit 4-Vinyltritanol 18 nach Methode II herzustellen, ließen sich ^{1}H-NMR-spektroskopisch die geschützten Tritylester nachweisen. Die Abspaltung der NPS-Gruppe konnte jedoch nicht selektiv durchgeführt werden. Selektiv abspaltbare Schutzgruppen für die Darstellung von Tritylestern sind bislang nur für wenige Aminosäuren bekannt[118] und haben praktisch keine Bedeutung erlangt. Daher wurde versucht, polymerisierbare Schiffbasenderivate der Aminosäuren zu synthetisieren, und die so geschützten Aminosäuren zu Estern umzusetzen (11).



(11)

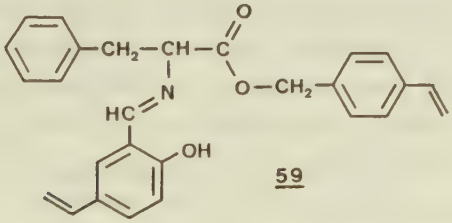
Dadurch wären die gewünschten polymerisierbaren Monomere unter Umgehung der Schutzgruppenabspaltung zugänglich, was letztlich auch die Anzahl der Reaktionsschritte reduzieren würde.
Schutzgruppen des Azomethin-Typs besitzen für Synthesen von Aminosäureestern und -amiden nur geringe Bedeutung[174]. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß durch die Azomethin-Gruppe die C-H-Acidität am α-C-Atom der Aminosäure erhöht wird und so relativ leicht Racemisierungen eintreten können.

Unter diesen Aspekten wurden zunächst Versuche durchgeführt, Schiffbasen-Derivate mit 4-Vinylbenzylchlorid 17 und 4,4' -Divinylbenzhydrylchlorid 22 umzusetzen. Durch Reaktion von L-Phenylalanin 34 mit Triethylamin und 5-Vinylsalicylaldehyd 14 konnte N-5-Vinylsalicyliden-phenylalanin Triethylammoniumsalz 58 dargestellt werden.



58

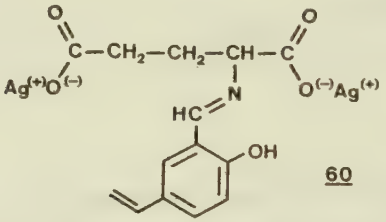
Das Produkt 58 ließ sich nur als Oel isolieren und konnte nicht rein erhalten werden. Veresterung von 58 mit 4-Vinylbenzylchlorid 17 nach Methode I führte zu einem völlig racemischen Produkt, dem N-5-Vinylsalicyliden-DL-phenylalanin-4-vinylbenzylester 59.



59

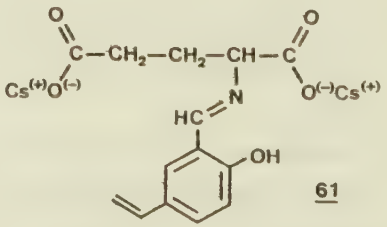
Bei 58 wurde ein ee von 72.1% gefunden. Sowohl die Darstellung des Salzes als auch besonders dessen Umsetzung lassen sich daher nicht racemisierungsfrei durchführen.
Durch Verwendung der Metallsalze von Aryliden-Aminosäuren sollte die Racemisierungstendenz bei den Reaktionen verhindert werden. Die Salze selbst sind im allgemeinen enantiomerenrein erhältlich.

Bei Reaktionen von N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure Disilbersalz 60 mit 4-Vinylbenzylchlorid 17 in $CHCl_3$ oder Ether (Methode III) wurde kein Umsatz erzielt.



60

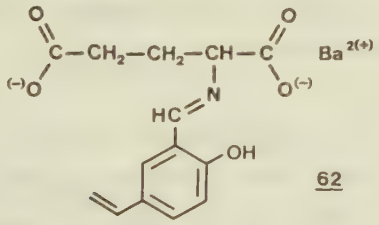
Wahrscheinlich läßt sich dies auf das Vorliegen einer inaktiven Oberfläche bei 60 zurückführen. Wang[176] konnte durch Reaktionen von N-geschützten Aminosäure-Caesiumsalzen mit Alkylhalogeniden Aminosäureester in befriedigenden Ausbeuten darstellen. Analog zu diesem Verfahren wurde durch Umsetzung von L-Glutaminsäure 35 mit Caesiumcarbonat und anschließender Reaktion mit 5-Vinylsalicylaldehyd 14 das N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure Dicaesiumsalz 61 enantiomerenrein hergestellt.



61

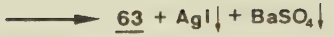
Bei Reaktionen von 61 mit 17 oder 22 nach Methode III in DMF erfolgte jedoch kein Umsatz, was vermutlich auf den durch die Schwerlöslichkeit von 61 bedingten heterogenen Reaktionsablauf zurückzuführen ist.
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß zur Darstellung polymerisierbarer Ester über N-5-Vinylsalicyliden-Aminosäuresalze keine geeigneten Methoden gefunden werden konnten. Damit sind auch die angestrebten 4-Vinyltritylester der Aryliden-Aminosäuren nicht zugänglich.

Die bei 58 festgestellte Racemisierungsempfindlichkeit von Salzen der Aryliden-Aminosäuren mit Stickstoffbasen wirkte sich auch bei der Synthese von Monomeren des Typs V (Abb. 11), die über kovalente und salzartige polymerisierbare Gruppen verfügen, negativ aus.
Durch Reaktion von Barium-L-glutaminat mit 5-Vinylsalicylaldehyd 14 wurde analog zu einer von Bergmann[177] beschriebenen Vorschrift das N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure Bariumsalz 62 hergestellt.

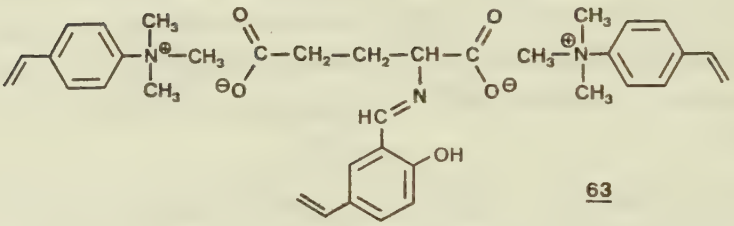


62

Das enantiomerenreine 62 wurde mit Ag_2SO_4 intermediär in das Disilbersalz überführt, welches sich mit N,N,N-Trimethyl-4-vinylaniliniumiodid 28 zum N-5-Vinylsalicyliden-glutaminsäure-bis-(N',N',N'-trimethyl-4-vinylaniliniumsalz) 63 umsetzte (12).



(12)

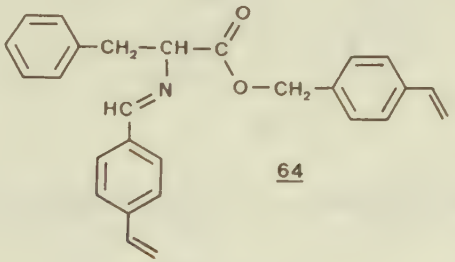


63

63 ließ sich nur als viskoses Oel isolieren, das nicht vollständig gereinigt werden konnte. Auch bei dieser Reaktion tritt erhebliche Racemisierung auf, da 63 nur mit einem ee von 62% erhalten wurde. Polymerisation von 63 zu einem makroporösen Polymer (PXIX) und nachfolgende Abspaltung der Glutaminsäurematrize zeigten, daß die Racemisierung unter den Polymerisationsbedingungen (55°C, 60 h) fortschreitet. Die aus PXIX abgespaltene Glutaminsäure war vollständig racemisch.

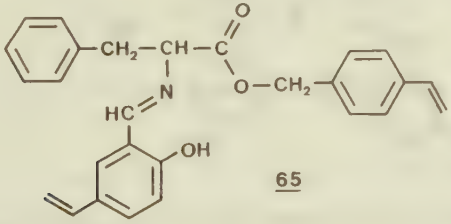
Dieser Befund erklärt auch die Beobachtungen von Best[49] bei einer ähnlich aufgebauten Verbindung, die in situ zur Polymerisation eingesetzt wurde. Bei dem erhaltenen Polymer konnte durch Versuche der Racemattrennung keine Spezifität festgestellt werden. Offensichtlich lag auch dort die Matrize nach der Polymerisation bereits racemisch vor. Monomere dieser Art sind daher zur chiralen Hohlraumprägung von Polymeren nicht geeignet.

Zur Darstellung der angestrebten polymerisierbaren Alkyliden-Monomere (Abb. 13) von L-Phenylalanin 34 und L-Glutaminsäure 35 wurden die polymerisierbaren Ester-Hydrochloride L-Phenylalanin-4-vinylbenzylester Hydrochlorid 50, L-Phenylalanin- 4,4'-divinylbenzhydrylester Hydrochlorid 52 und L-Glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) Hydrochlorid 53 verwendet. Diese wurden mit wäßriger Na_2CO_3-Lösung in die freien Aminosäureester überführt, welche nach Extraktion ohne weitere Charakterisierung mit 4-Vinylbenzaldehyd 13 und 5-Vinylsalicylaldehyd 14 in CH_3OH oder $CHCl_3$ zu den entsprechenden Aryliden-Verbindungen umgesetzt wurden.
Auf diese Weise ließen sich die in Abb. 17 aufgeführten Verbindungen kristallin erhalten.



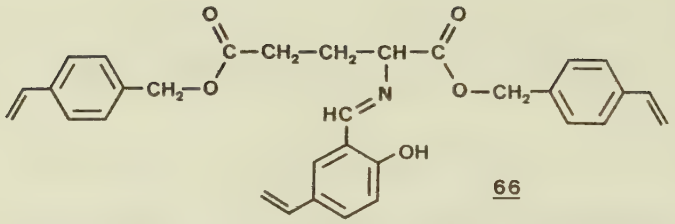
64

N-4-Vinylbenzyliden-L-phenylalanin-4-vinylbenzylester



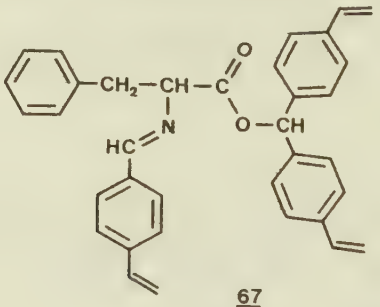
65

N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalanin-4-vinylbenzylester



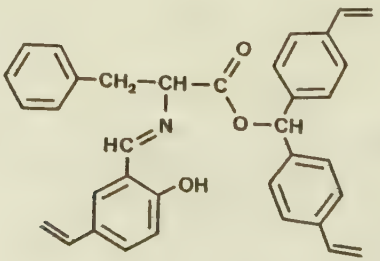
66

N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester)



67

N-4-Vinylbenzyliden-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester



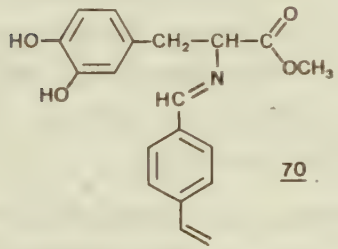
68

N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester

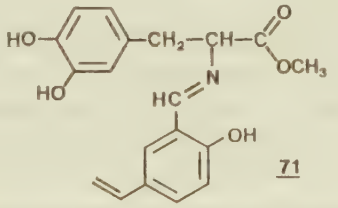
Abb. 17

Mit Ausnahme der Benzyliden-Derivate (64: ee = 72.1%; 67: ee = 92.8%) ließen sich diese Verbindungen enantiomerenrein (ee > 99.8%) darstellen. Sie können für lange Zeit bei tiefen Temperaturen (-20°C) ohne Zersetzung und Polymerisation aufbewahrt werden.

Monomere des Typs III (Abb. 9) mit kovalent gebundenen Haftgruppen am Glycin-Fragment und am α-C-Substituenten ließen sich auch über die Matrize L-3,4-Dihydroxyphenylalanin 25 realisieren. 25 wurde nach der Thionylchlorid-Methode unter Schutzgas in L-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester Hydrochlorid 69[178] überführt. Die Abspaltung von HCl aus 69 wurde mit $CHCl_3/NH_3$ durchgeführt, da mit den Lösungen von Alkalisalzen sofort Oxidationsreaktionen abliefen[179] Aus dem freien Methylester konnten durch Umsetzung mit 13 bzw. 14 die Typ-I-Monomere N-4-Vinylbenzyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalaninmethylester 70 und N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalaninmethylester 71 dargestellt werden.



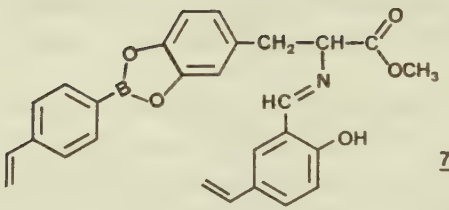
70



71

70 und 71 wurden enantiomerenrein erhalten und zersetzten sich allmählich bei RT.

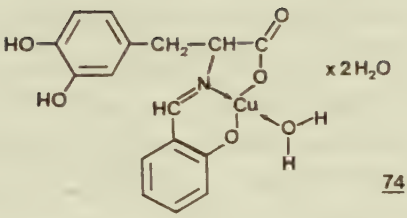
Durch Reaktion von 71 mit Tris-p-vinylphenylboroxin 72 in CH_2Cl_2 gelang die Synthese von N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-O-p-vinylphenylboronyl-phenylalaninmethylester 73.



73

Diese enantiomerenreine Substanz 73 ließ sich nur schwierig isolieren und reinigen. Sie neigte in Lösung außerordentlich leicht zur Polymerisation und zur hydrolytischen Spaltung der Boronsäureestergruppierung. Da Sublimation und Umkristallisation nicht erfolgreich durchführbar waren, wurde 73 mit hohen Ausbeuteeinbußen durch mehrfaches fraktioniertes Umfällen unter inerten Bedingungen gereinigt. Bei analogen Reaktionen von 72 mit der Benzyliden-Verbindung 70 konnte kein entsprechendes Produkt isoliert werden. Im Reaktionsgemisch ließen sich erhebliche Mengen 4-Vinylbenzaldehyd 13 nachweisen. Offensichtlich wird durch die schwach saure Boronsäure 24 schon eine Hydrolyse der Azomethinbindung ermöglicht.

Ein polymerisierbares Monomer mit kovalenter und koordinativer Bindung (Typ 6; Abb. 11) wurde durch die Synthese eines N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalanin Kupfer(II)-Komplexes 74 erhalten.



74

Die Darstellung wurde nach bekannten Verfahren[100] durch Umsetzung von 25 mit 14 zum Natriumsalz des N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalanin und nachfolgende Komplexbildung mit $CuSO_4 \cdot H_2O$ durchgeführt. Nach chromatographischer Reinigung konnte 74 enantiomerenrein isoliert werden.

Komplexe dieser Art sind, wie schon erwähnt, vor allem in der Arbeitsgruppe von Belokon[97-102] für z. T. enantioselektive Synthesen von Aminosäuren verwendet worden, wobei auch polymeranaloge Reaktionen untersucht wurden[99] . 74 bietet zudem die Möglichkeit durch Veresterung mit p-Vinylphenylboronsäure 24 eine weitere kovalent gebundene Haftgruppe einzuführen. Versuche in dieser Richtung verliefen jedoch erfolglos, da keine einheitlichen Produkte identifiziert werden konnten.

II.3 Durchführung von polymeranalogen Reaktionen und enantioselektive Synthesen an einem einfachen Modell

Mit den im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Vinylarylliden-Monomeren lassen sich makroporöse Polymere herstellen, die für die beabsichtigten Reaktionen geeignet sein sollten. Voraussetzung für die Durchführung derartiger Untersuchungen ist primär die Auswahl einer adäquaten Analytik. Diese muß eine einwandfreie Bestimmung des Enantiomerenüberschusses (im folgenden abgekürzt: ee) gewährleisten und sollte möglichst im gleichen Verfahren noch Auskunft über den Reaktionsumsatz, d. h. die quantitative Erfassung von Edukten und Produkten, geben. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Matrize üblicherweise nur in sehr geringer Konzentration (ca. 1-2 mg/100 mg Polymer) vorliegt, da dies für die Spezifität günstig ist. Bei enantioselektiven Reaktionen an diesen Polymeren, die möglicherweise nur mit geringem Umsatz verlaufen, muß aber mindestens ein ee von einem Prozent noch sicher nachweisbar sein. In einer mit 100 mg Polymer durchgeführten Reaktion, die bei einer Ausbeute von 10% ein Produkt mit einem ee von 1% liefert, müssen demnach 0.001 mg überschüssiges Enantiomer analytisch erfaßt werden können. Durch Bestimmung des Drehwerts - eine Methode, die in unserem Arbeitskreis bisher ausschließlich für Spezifitätsnachweise angewendet wurde - ist dies nicht möglich, zumal die Aminosäuren nur sehr niedrige Drehwerte haben. Für ^{1}H-NMR- oder ^{13}C-NMR-spektroskopische Messungen mit chiralen Shift-Reagenzien ist dieser Anspruch ebenfalls zu hoch[180].

Eine geeignetere analytische Methode zur Trennung von Aminosäure-Enantiomeren, die mit sehr kleinen Mengen arbeiten kann, besteht in der Gaschromatographie.

Die anfänglichen Verfahren, Aminosäuren durch racemisierungsfreie Reaktionen in flüchtige Diastereomere zu überführen und diese an achiralen stationären Phasen zu trennen[181], wurden durch die Entwicklung chiraler Phasen vollständig verdrängt. Nach Untersuchungen von Gil-Av et al.[182, 183] an gefüllten GC-Säulen wurden von Bayer, Frank und Nicholson[135] die effiziente "Chirasil-Val"-Phase[184] für die Verwendung in der Kapillar-Gaschromatographie eingeführt. Diese Phase besteht aus einem modifizierten Silikonpolymer, an das in regelmäßigen Abständen L-Valin-tert.-butylamid über einen Spacer gebunden ist, wie in Abb. 18 dargestellt. Sie wird in die Gruppe der Enzym-Modelle eingeordnet[185].

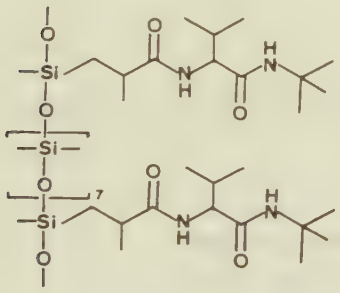
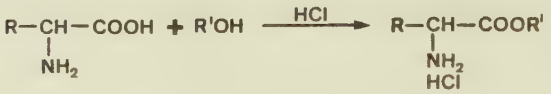


Abb. 18: Ausschnitt aus der chiralen Phase "Chirasil-Val"

Über Wasserstoffbrücken bilden sich mit den Enantiomeren der Aminosäure diastereomere Assoziate aus, die sich in ihrer Solvatations-Enthalpie um einige hundert Kalorien unterscheiden[186]. Mit dieser temperaturbeständigen Phase lassen sich alle natürlich vorkommenden Aminosäuren in einem Trennungsgang von ihren D-Enantiomeren separieren[187, 188]. Die Erfassungsgrenze liegt systembedingt im Nanogramm-Bereich.

Der Fehler bei der ee-Bestimmung, die inzwischen von den meisten Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der enantioselektiven Aminosäuresynthese nach diesem Verfahren durchgeführt wird, beträgt im Schnitt 0.1-0.2%. Daher bot sich diese Methode auch für die vorliegende Problemstellung an.

Zur Überführung der Aminosäuren in für die GC-Analytik geeignete flüchtige Derivate wurde zunächst mit Alkohol in Gegenwart von HCl verestert (13).

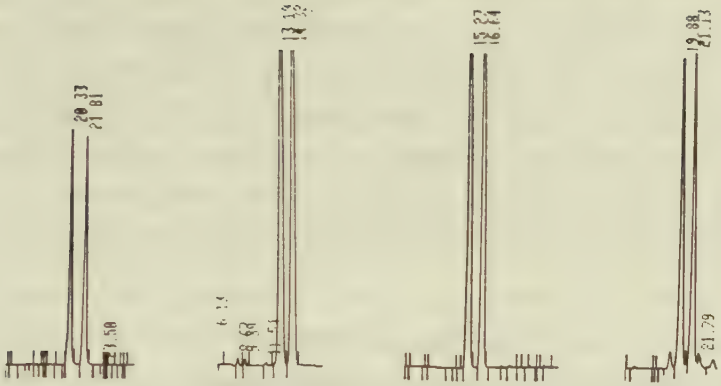


(13)

Anschließend wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid bzw. Perfluorpropionsäureanhydrid acyliert (14).

(14)

Dieses gängige Derivatisierungsverfahren[188] wurde im Mikromaßstab in speziellen Schraubdeckelampullen durchgeführt und ist im experimentellen Teil detailliert beschrieben.
Als Beispiel für die Leistungsfähigkeit der chiralen Phase sind in Abb. 19 die Chromatogramme der hier vorwiegend interessierenden Aminosäuren DL-Phenylalanin, DL-Glutaminsäure, DL-Threonin und DL- 3,4-Dihydroxyphenylalanin (derivatisiert) wiedergegeben.



DL-Phenyl-alanin | DL-Glutamin-säure | DL-Threonin | DL-Dopa

Abb. 19:

Es wurden in allen Fällen nur basisliniengetrennte Peaks ausgewertet. Obwohl die Nachweisgrenze für den ee bei 0.2% liegt, wurden nur solche Effekte diskutiert, bei denen der ee > 0.5% war.
Zur quantitativen Auswertung mußten geeignete interne Standards ausgewählt werden. Dafür bieten sich Aminosäuren an, da sie in das Derivatisierungsverfahren involviert werden können. Dadurch werden Fehler durch unzureichenden Umsatz und Diskriminierung während der Derivatisierung vermieden. Die Wahl der jeweiligen Standard-Aminosäure wurde unter den Aspekten getroffen, daß möglichst wenig Diskriminierung auftritt und Faktoren um eins erhalten werden. Auf diese Weise wurde reproduzierbares Arbeiten mit der bei quantitativen GC-Analysen üblichen Genauigkeit von ± 5% gewährleistet.

Bedingt durch das Meßverfahren im Split-Betrieb sind die Faktoren von Geräte-Parametern - wie z. B. Zustand des Verdampferraums und Split - abhängig, die nicht konstant gehalten werden können[189]. Daher wurden die Faktoren in regelmäßigen zeitlichen Abständen durch Eichmessungen neu bestimmt. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser quatitativen Analytik wurde in umfangreichen Untersuchungen sichergestellt, die im experimentellen Teil beschrieben sind.

Makroporöse Polymere erhält man nach Millar[44] durch Polymerisation eines Monomerengemisches mit hohem Vernetzeranteil (10-100%) in Gegenwart von Inertstoffen. Der Inertstoff fungiert als Lösungsmittel für die Monomeren und als Fällungsmittel für das Polymer. Bei Beginn der Polymerisation entstehen zunächst vernetzte Partikel, die mit zunehmender Größe unlöslich werden und als Gel ausfallen[190]. Der Zeitpunkt dieser Phasentrennung hängt vom Solvatationsvermögen des Inertstoffes ab und ist für die Heterogenität des Systems entscheidend. Nach dem Gelpunkt werden die Partikel in sich und untereinander weiter vernetzt. Der Inertstoff wird nach Beendigung der Polymerisation entfernt, und es verbleibt ein in sich verbundenes System von Poren und Kanälen, das die permanente Porosität dieser Polymere verursacht. Einen Eindruck über die Porosität und den Grad der Vernetzung erhält man durch die Bestimmung der inneren Oberfläche, die je nach Art und Menge des Vernetzers und der Comonomeren zwischen 50 und 1000 m^2/g liegt. Es liegt eine Vielfalt von Untersuchungen über die Eigenschaften makroporöser Polymere vor[112, 191], da sie auch technisch z. B. für die Herstellung von Ionenaustauschern interessant sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Darstellung der Polymere eine Rezeptur verwendet, die sich in vorausgegangenen Optimierungsarbeiten[62-64] als besonders geeignet für die Erreichung hoher Spezifitäten erwiesen hatte. Als Vernetzer wurden Ethylenglycoldimethacrylat (EGDMA) oder technisches 70%iges Divinylbenzol (DVB) eingesetzt. Eine 1:1 Mischung von Benzol und Acetonitril diente als Inertstoff. Vernetzer und Inertstoff wurden im Verhältnis 1:1 verwendet. Die Konzentration des chiralen Monomers in der Polymerisationsmischung wurde so gewählt, daß sie 3-5% des polymerisierbaren Anteils betrug. Da keine weiteren Comonomere zugesetzt wurden, erhielt man so makroporöse Polymere mit besonders hoher Vernetzungsdichte. Bei allen Polymerisationsansätzen wurde als Starter 0.5% (bezogen auf die Polymerisationsmischung) α,α-Azo-bis-isobutyronitril (AIBN) zugefügt.

Nach Beendigung der Polymerisation wurden die Polymere zerkleinert, gesiebt und getrocknet. Alle weiteren Handhabungen wurden unter Argon durchgeführt, da die Haftgruppen oxidationsempfindlich sind und für die Reaktionen Ausschluß von Sauerstoff und CO_2 erforderlich ist. Für die Durchführung von Reaktionen wurde eine spezielle Apparatur entwickelt, die in Abb. 19 A dargestellt ist. Die Polymerprobe wurde im Argon-Gegenstrom in den Reaktionsraum eingebracht und konnte dort völlig inert behandelt werden. Die Zugabe von Lösungsmitteln, Wasch- oder Abspaltlösungen erfolgte aus dem Lösungsmittelreservoir (1). Das Polymer wurde durch einen Argon-Gegenstrom (über Hahn 10) im Lösungsmittel aufgewirbelt und durch den Magnetkern über einen seitlich angebrachten Pressluftrührer gerührt. Reagenzien konnten inert über (4) zugegeben werden.

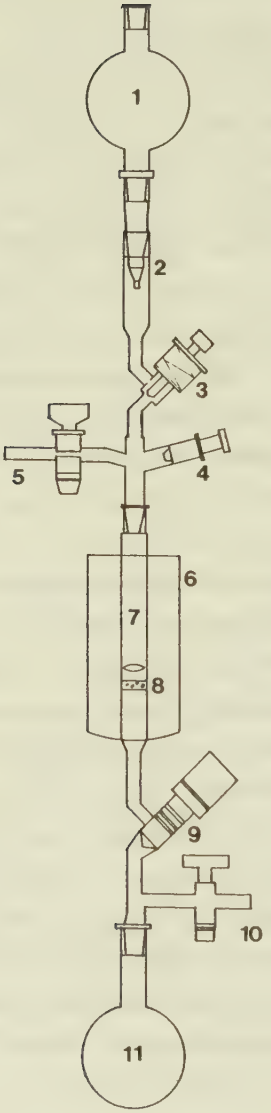
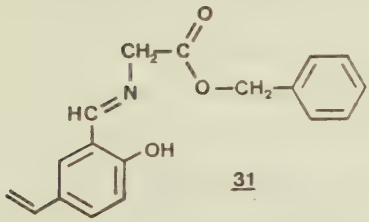


Abb. 19A : Reaktionsapparatur

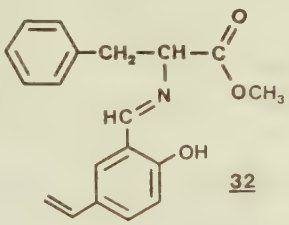
1 : Lösungsmittelreservoir
2 : Kapillare
3 : Teflon-Spindelhahn
4 : Reagenzzugabe
5 : Argon
6 : Kühlmantel
7 : Reaktionsraum
8 : Fritte
9 : Teflon-Spindelhahn
10 : Argon / Vakuum
11 : Auffangkolben

Der Auffangkolben (11) ließ sich nach Bedarf auswechseln, so daß bestimmte Fraktionen untersucht werden konnten. Der Reaktionsraum konnte durch den Kühlmantel (6) mit gepulvertem Trockeneis oder anderen Kältemischungen gekühlt werden. Nach beendeter Reaktion und Abspaltung der Produkte konnte das Polymer im Reaktionsraum verbleiben und für weitere Umsetzungen aufbereitet werden. Die Apparatur ist für Reaktionen mit 50-800 mg Polymer dimensioniert.

Es wurden zunächst die Polymere PI , PII und PIII mit den Typ I-Monomeren N-5-Vinylsalicyliden-glycinbenzylester 31 und N-5-Vinyl-salicyliden-L-phenylalaninmethylester 32 hergestellt.



31



32

In Tabelle 1 sind die Zusammensetzungen der Polymerisationsansätze wiedergegeben.

Tab. 1: Zusammensetzung der Polymere PI-PIII

Polymer	M	Zusammensetzung (%) M	EGDMA	DVB	Inert.	AIBN	As(%)	S_g (m^2/g)
PI	31	1.6	-	48.9	48.9	0.5	0.81	471
PII	31	1.5	49.0	-	49.0	0.5	0.75	381
PIII	32	1.6	-	48.9	48.9	0.5	1.71	344

M : chirales Monomer

Inert.: Inertstoff (Benzol/Acetonitril 1:1)

As(%) : prozentualer Gehalt an Aminosäure im getrockneten Polymer

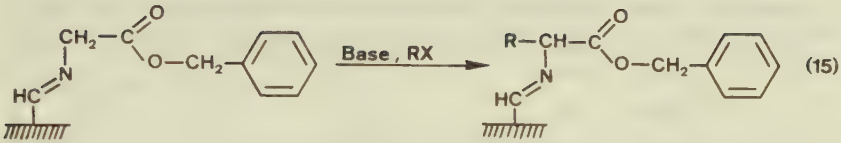
S_g : spezifische innere Oberfläche

EGDMA : Ethylenglycoldimethacrylat

DVB : Divinylbenzol (technisch, 70%)

Auffallend ist die große Differenz bei den inneren Oberflächen der DVB-Polymere PI und PIII, die unter gleichen Bedingungen hergestellt wurden. Offensichtlich haben die beiden Monomere 31 und 32 einen sehr unterschiedlichen Einfluß auf die Ausbildung des Polymergerüsts, obwohl sie nur in relativ geringer Konzentration in der Polymerisationsmischung vorliegen.

Die Polymere PI und PII mit dem achiralen Glycin-Monomer 31 sollten als Modellsysteme zur Auffindung geeigneter Reaktionsbedingungen für C-Alkylierungen des Glycins am Polymer dienen (15).



Das Polymer konnte dafür nach Waschen und Trocknen direkt verwendet werden. Als Alkylhalogenid wurde Benzylbromid 75 eingesetzt, um Phenylalanin als Reaktionsprodukt zu erhalten. Dieses Produkt wurde auch bei Reaktionen an PIII und Polymeren mit anderen chiralen Phenylalanin-Matrizen angestrebt.

Für die Reaktionsdurchführung standen eine Anzahl variabler Parameter zur Verfügung. Bei bereits untersuchten C-Alkylierungen an Aryliden-Glycinestern wurden vorwiegend die Basen Natriumhydrid, Lithiumdiisopropylamid (LDA) und Kalium-tert.-butanolat in THF als Lösungsmittel verwendet[74-91]. Da diese Untersuchungen bisher mit wenigen Ausnahmen[85, 89, 90] an Benzyliden-Derivaten durchgeführt wurden, sollte die Reaktion zunächst im Monomeren an einem Salicyliden-Derivat nachvollzogen werden. Zu diesem Zweck wurde N-Salicyliden-glycinbenzylester 11 mit äquivalenten Mengen 75 und den genannten Basen (3 Äquivalente) in THF umgesetzt. Diese Reaktionen sind in Tab. 2 aufgeführt.

Tab. 2 : Umsetzung von 11 zu DL-Phenylalanin

Reaktion	Base	T (^{o}C)	t (h)	A (%)	bisalkyl. Prod. (%)
R 1	NaH	RT	2	74	5
R 2	KO+	RT	2	80	4
R 3	LDA	RT	1	15	7
R 4	LDA	-70→RT	1.5	68	5

Die Reaktionen führten ohne Optimierung zu befriedigenden Ausbeuten, die etwas niedriger liegen als bei entsprechenden Reaktionen mit N-Benzyliden-glycinbenzylester 11a. Als Nebenprodukt ließ sich das am α-C-Atom bisalkylierte Glycin nachweisen.

Bei den Reaktionen am Polymer waren noch weitere Aspekte zu berücksichtigen. Dazu zählte z. B. auch die Frage, in welchen Mengen die Reagenzien (Base und Bromid) zugesetzt werden müssen und welche Reaktionsdauer für einen akzeptablen Umsatz erforderlich ist. Üblicherweise werden bei polymeranalogen Reaktionen die Reagenzien in deutlichem Überschuß eingesetzt[112], um den durch die Heterogenität des Reaktionssystems bedingten Nachteil zu kompensieren. Überschüssige Reagenzien könnten beim vorliegenden Reaktionstyp aber auch zur Bisalkylierung am α-C-Atom des Glycins führen, was auch im Monomeren als Nebenreaktion gefunden wurde. Lange Reaktionszeiten würden diese Reaktion begünstigen.
Weiterhin mußte untersucht werden, in welcher Reihenfolge die Zugabe der Reagenzien vorzunehmen ist.

Einerseits können Base und Bromid gleichzeitig zugegeben werden (Variante A), zum anderen kann zunächst mit der Base das Anion am Polymer erzeugt werden und erst nach Entfernung der überschüssigen Base die Zugabe des Bromids erfolgen (Variante B). Durch Variante B sollte sich die Bildung bisalkylierter Produkte zurückdrängen lassen.

Die an PI und PII durchgeführten Reaktionen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Für diese Versuche wurden jeweils 300 mg Polymer eingesetzt, das in den beschriebenen Reaktionsapparaturen (Abb. 19 A) inert mit dem zur Reaktion verwendeten Lösungsmittel mehrmals gewaschen wurde und anschließend nach Variante A oder B mit Benzylbromid 7§ umgesetzt wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde filtriert und mehrmals nachgewaschen (Filtrat). Die Reaktionsprodukte und der nicht umgesetzte Glycinbenzylester wurden dann mit CH_3OH/1N HCl (wäßr.) 4:1 vom Polymer abgespalten (2 h). Diese Abspaltlösung wurde nach Zugabe von Standards derivatisiert und gaschromatographisch analysiert. Die Benzylester mußten dazu durch Umesterung in die leichter flüchtigen Isopropylester überführt werden. In Tabelle 3 beziehen sich die Angaben über die Ausbeute auf das abgespaltene nicht umgesetzte Glycin. Die Angaben über die Äquivalente an eingesetzter Base und Benzylbromid 7§ beziehen sich auf den Glycin-Gehalt der Polymerprobe.

Tabelle 3: C-Alkylierungen mit Benzylbromid 75 an PI und PII

Reaktion	75 mg/Äquiv.	Base/Äquiv.	Lsgm./ml	T (°C)	t (h)	A (%) DL-Phe.	A (%) N-Alkyl-Gly	Variante
PI-1	50/ 9	NaH/ 2	THF/20	RT	15	2	1.5	A
PI-2	50/ 9	NaH/10	THF/20	RT	14	16	3.5	A
PI-3	500/ 90	NaH/10	THF/30	RT	15	16.5	5.8	A
PI-4	500/ 90	NaH/10	THF/30	-70→0	1.5	8.5	-	A, 1h, -70°C
PI-5	50/ 9	NaH/10	THF/30	RT	0.75	2.9	-	A
PII-1	50/ 10	NaH/10	THF/20	RT	10	10.5	3.6	A
PII-2	500/100	NaH/10	THF/30	RT	1.75	5.2	0.9	B, 0.3 (RT)
PI-6	500/ 90	LDA/20	THF/20	-70→RT	1.5	1	2.5	A, 1h, -70°C
PI-7	50/ 9	LDA/20	THF/20	-70→RT	4.5	19.8	1.8	B, 0.5h, -70°C
PII-3	50/ 10	LDA/15	Toluol/20	-70→RT	16	16.9	0.7	B, 0.5h, -70°C
PII-4	5/ 1	LDA/ 3	Toluol/20	-70→RT	19	0.5	-	B, 1h, -70°C
PII-5	5/ 1	LDA/20	Toluol/20	-70→RT	17	2.3	-	B, 0.5h, -70°C
PI-8	50/ 10	KO+/10	THF/20	RT	5	4.8	5.6	A
PII-6	50/ 10	KO+/10	THF/30	RT	15	3.6	4.5	A
PI-9	50/ 10	DBU/10	THF/15	RT	12	1.0	n.b.	A

Erläuterungen zu Tab. 3:

75 mg/Äquiv.	: Angabe der Äquivalente bezieht sich auf den Glycin-
Base/Äquiv.	Gehalt der Polymerprobe
N-Alkyl-Gly	: N-Benzyl-glycin, derivatisiert als 76
DL-Phe	: DL-Phenylalanin
Variante A	: simultane Zugabe von Reagenz 75 und Base zu Polymer und Lösungsmittel
Variante B	: sukzessives Verfahren:
	1.) Zugabe der Base zu Polymer und Lösungsmittel; Kontaktdauer und Temperatur unter Variante angegeben.
	2.) Abfiltrieren und mit dem Lösungsmittel nachwaschen.
	3.) Zugabe von Lösungsmittel und Reagenz 75
A (%)	: Ausbeute, bezogen auf das abgespaltene Glycin
LDA	: Lithiumdiisopropylamid
DBU	: 1,8-Diazabicyclo(5,4,0)undec-7-en
KO+	: Kalium-tert.-butanolat

Bei der Auswertung der Ergebnisse fällt zunächst auf, daß die Ausbeuten geringer als bei den Reaktionen im Monomeren liegen. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen ließen sich nur Ausbeuten von maximal 16-20% erreichen. Dies ist jedoch nicht - wie später durch Versuche an PIII nachgewiesen - auf eine allgemeine Hemmung der Reaktion bedingt durch das stark vernetzte Polymergerüst zurückzuführen, sondern liegt offensichtlich in der durch die Matrize 31

verursachten Struktur der Polymere bzw. Hohlräume begründet. Indizien dafür sind die im Vergleich zu PIII stark veränderte innere Oberfläche von PI und die relativ geringen Abspaltraten von PI und PII, die in Tabelle 4 wiedergegeben sind.

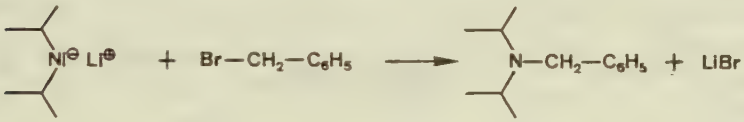
Tab. 4: Vergleich der Abspaltraten von PI, PII und PIII

Polymer	Abspaltlösung	t (h)	A (%)
PI	CH_3OH/1N HCl (4:1)	24	14.5
PII	" "	24	35.2
PIII	" "	15	58.0

Die Matrize befindet sich bei PI und PII offensichtlich vorwiegend in Polymerbereichen, die nur schwer oder überhaupt nicht zugänglich sind. Die noch für das Abspaltreagenz zugänglichen Hohlräume sind scheinbar aus sterischen Gründen für Reaktionen weniger geeignet, was auch dadurch erklärt werden kann, daß die Hohlräume nicht durch das sterisch anspruchsvollere Reaktionsprodukt geprägt worden sind. Bei Alkylierungen mit dem sterisch weniger anspruchsvollen CH_3I ließen sich keine signifikanten Umsatzsteigerungen erreichen.

Die Ergebnisse in Tabelle 3 zeigen, daß die Verwendung eines ca. zehnfachen Überschusses an Base und Bromid zur Erreichung passabler Ausbeuten sinnvoll ist. Bei den Reaktionen PI-1, PII-4 und PII-5, die mit äquivalenten Mengen Reagenz durchgeführt wurden, lagen die Ausbeuten deutlich niedriger.

Durch höhere Überschüsse Bromid konnten keine Ausbeutesteigerungen erzielt werden. Reaktionszeiten zwischen 4 und 15 Stunden waren für einen optimalen Umsatz erforderlich. Bei Metallierungsreaktionen mit LDA konnte nicht simultan nach Variante A (PI-6) verfahren werden, da auch bei -70°C die N-Alkylierung durch Benzylbromid als bevorzugte Reaktion auftritt[192] (16).

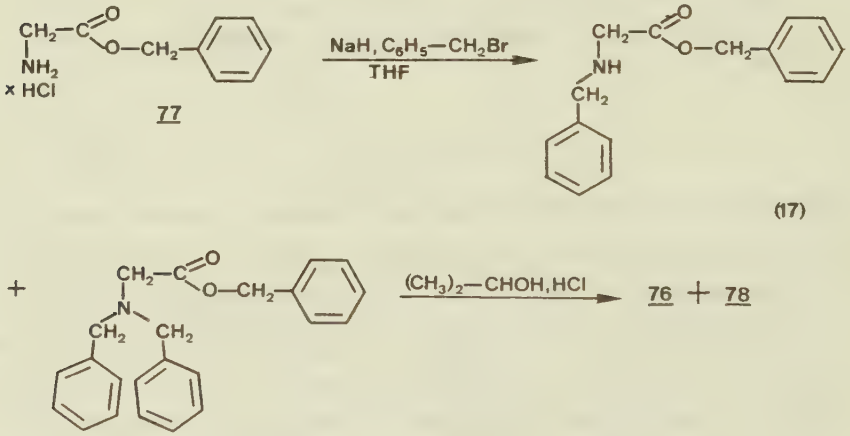


(16)

Die sukzessive Reaktionsführung nach Variante B verläuft erfolgreich. Mit NaH als Base konnte nach Variante A bei RT mit akzeptablen Ausbeuten umgesetzt werden. Bei der praktischen Durchführung der Variante B mußte aufgrund der geringen Anzahl reaktiver Zentren außerordentlich sorgfältig gearbeitet werden, da Spuren von H_2O und Verunreinigungen in dem für das Nachwaschen verwendeten Lösungsmittel zu Abbruchreaktionen führen.

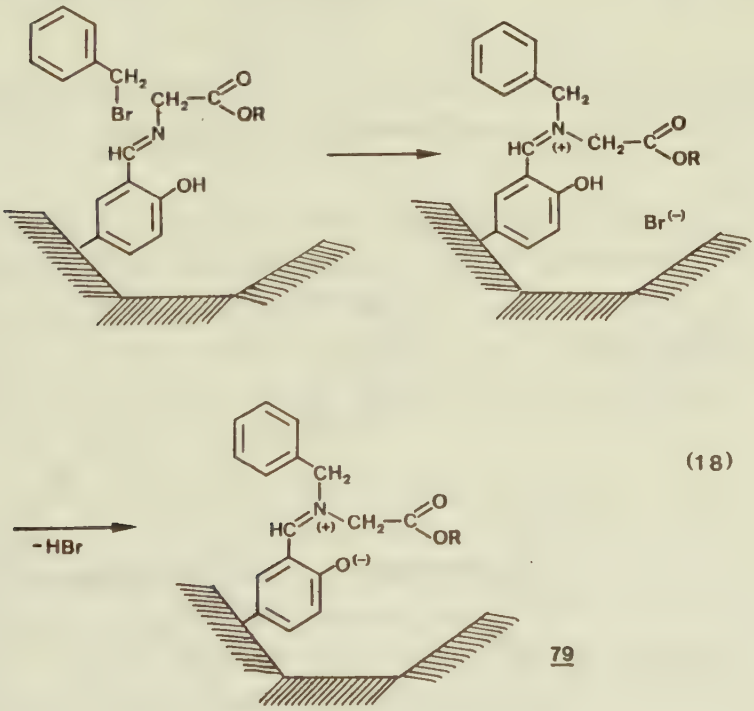
Die erwarteten bisalkylierten Nebenprodukte konnten bei keiner Reaktion nachgewiesen werden. Trotz der relativ großen Reagenzüberschüsse konnte eine Zweitsubstitution am α-C-Atom des Glycins im Hohlraum nicht realisiert werden, was sehr wahrscheinlich auf eine durch die Polymerumgebung verursachte sterische Hinderung zurückzuführen ist. Dieser Inhibierungseffekt sollte eine ausgesprochen günstige Voraussetzung für selektive Reaktionen an Polymeren mit chiralen Hohlräumen sein. Bei einer Reihe von Reaktionen trat ein Nebenprodukt auf, das bei den Monomer-Reaktionen nicht

beobachtet wurde. Es konnte gaschromatographisch über eine Vergleichssubstanz als N-Benzyl-glycinisopropylester 76 (nach Umesterung) identifiziert werden. Die Vergleichssubstanz wurde durch Alkylierung von Glycinbenzylester Hydrochlorid 77 mit NaH und Benzylbromid 75 hergestellt, wobei mono- und bis-N-alkyliertes Produkt 78 entstanden (17).



Das bisalkylierte Produkt 78 ließ sich bei den Reaktionen am Polymer nicht nachweisen. Da in den Filtraten der Reaktion, d. h. in der Reaktionslösung und im Waschlösungsmittel, keine von Glycin ableitbaren Produkte gefunden wurden, kann die Entstehung von 76 nicht über eine Azomethinspaltung und nachfolgende Alkylierung erklärt werden. Hierbei müßten auch bisalkylierte Produkte gebildet werden.

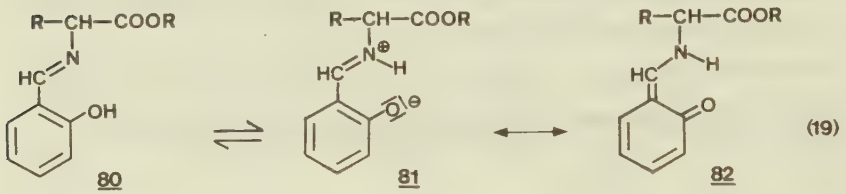
Es ist auffallend, daß das N-alkylierte Nebenprodukt 76 verstärkt bei den Reaktionen nach Variante A auftritt, wie z. B. Vergleiche von PI-6 mit PII-3 und PII-2 mit PI-3 belegen. Bei niedriger Temperatur und kurzer Reaktionsdauer (PI-4, PI-5) findet die Nebenreaktion nicht statt. Mit diesen Feststellungen kann ein möglicher Mechanismus belegt werden, der davon ausgeht, daß Base und Bromid um den Hohlraum konkurrieren. Wenn das Bromid 75 zuerst in den Hohlraum diffundiert, blockiert es diesen intermediär und hat die Möglichkeit, mit dem Azomethin-Stickstoff zu reagieren (18).



(18)

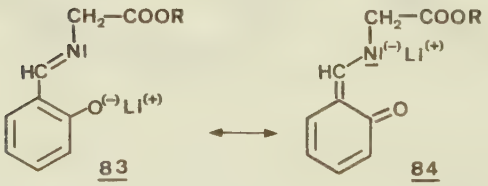
79

Die Ausbildung der zwitterionischen Struktur 79 ist naheliegend und durch Untersuchungen an Salicyliden-Aminosäureestern belegt[106, 108], bei denen ein Gleichgewicht in der folgenden Form gefunden wurde (19).



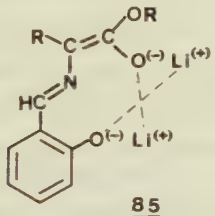
(19)

Ein alternativer Mechanismus wäre über die monometallierte Form 83 von 81 denkbar und ist im folgenden wiedergegeben (20).



(20)

Denkbar wäre auch die Reaktion der monometallierten Form 83 mit dem Bromid zu einem Phenolether. Dies läßt sich am Polymer allerdings nicht nachweisen. Vermutlich ist aber das Phenolat als härtere Base für eine Alkylierung weniger bevorzugt.
In diesem Zusammenhang muß noch erwähnt werden, daß die Reaktion im Monomeren über eine dimetallierte Spezie 85 verläuft, was bei analogen Umsetzungen[89-91] mit LDA als Base nachgewiesen wurde.



85

Das Elektrophil reagiert in diesem Fall mit dem α-C-Atom der Aminosäure, das die weichere Base darstellt. Inwieweit am Polymer Dimetallierung analog 85 stattfindet, kann nicht belegt werden. Es ist aber anzunehmen, daß bei Vorliegen von 85 ebenfalls C-Alkylierung eintritt und der Hohlraum dann aus sterischen Gründen gegen weitere Reaktion geschützt ist.

Das Polymer PIII mit N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalaninmethylester 32 als Matrize sollte als einfaches Modell für enantioselektive Synthesen dienen und gleichzeitig Informationen über Abspaltung der Matrize und Wiederbelegung des Hohlraums mit dem Glycin-Fragment liefern. Zur Untersuchung von Abspaltung und Wiederbelegung wurden Polymerproben unter verschiedenen Bedingungen

abgespalten und anschließend mit Glycinmethylester 33 in CH_3CN äquilibriert (6 h). Nach Aufbereitung der Proben wurde wiederum abgespalten und gaschromatographisch die aufgenommene Glycin-Menge bestimmt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 5 wiedergegeben. Die prozentuale Wiederbelegung W bezieht sich auf die Abspaltungsrate der jeweiligen Polymerprobe unter Berücksichtigung der Molekulargewichtsdifferenzen von Glycin und Phenylalanin. W = 100% heißt also, daß alle freien Hohlräume mit Glycinester wiederbelegt worden sind.

Tab. 5: Abspaltung und Wiederbelegung mit 33 an PIII

Versuch	Abspaltlösung	t (h)	A (%)	ee	W (%)
PIII-1	$CH_3OH/HCl_{konz.}$, 5:1	15	84.7	61.4	26.2
PIII-2	$CH_3OH/HCl_{konz.}$, 5:1	17	87.2	59.8	27.5
PIII-3	CH_3OH/1N HCl , 4:1	2	25.4	77.2	71.0
PIII-4	CH_3OH/1N HCl , 4:1	15	58.0	75.1	52.0

A: Ausbeute

W: Wiederbelegung mit Glycinmethylester 33 bezogen auf die Ausbeute der Abspaltung

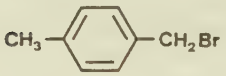
Alle Versuche wurden bei RT durchgeführt.

Obwohl für die Darstellung von PIII enantiomerenreines 32 verwendet wurde, war die abgespaltene Matrize teilweise racemisiert. Diese Racemisierung kann während der Polymerisation oder bei der Abspaltung eingetreten sein. Offensichtlich sind hier beide Vorgänge beteiligt, wie Vergleiche der ermittelten ee-Werte zeigen.

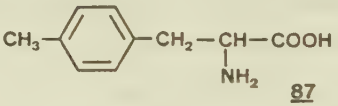
Bei PIII-3 wurden nach relativ kurzer Zeit im schwach sauren Medium bereits racemische Anteile nachgewiesen, was auf Racemisierung während der Polymerisation zurückzuführen sein sollte. Die Versuche PIII-1 und PIII-2, die über längere Zeit in stärker saurem Medium durchgeführt wurden, führten zu erheblich geringeren ee-Werten. Hier werden offenbar zusätzliche Racemisierungs-Effekte durch den Abspaltvorgang verursacht.
Die geringen Wiederbelegungen von PIII-1 und PIII-2 lassen auf einen Verlust an Haftgruppenaktivität während der Abspaltung schließen, der vermutlich durch Acetalisierung der Aldehydgruppe verursacht wird. Durch wiederholtes Abspalten ließ sich auch bei PIII-4 ein weiteres Absinken der Aufnahmekapazität feststellen.

Für die Durchführung von Reaktionen stellte ein analog PIII-4 präpariertes Polymer einen brauchbaren Kompromiß zwischen Abspaltung (58%) und Wiederbelegung (52%) dar. Nachteilig war jedoch, daß bei nochmaliger Abspaltung (15 h, CH_3OH/1N HCl 4:1) der Polymerprobe auch weitere Anteile Matrize (ca. 7%) abgespalten wurden. Diese Nachspaltung stammt aus schwer zugänglichen Bereichen des Polymers und ist ein allgemeines Problem bei Spezifitätsuntersuchungen an enzymanalogen Polymeren, da sie leicht zu Verfälschungen der Meßergebnisse führen kann. Bei einer Reaktion des mit Glycinmethylester belegten Polymers mit Benzylbromid würde nach Abspaltung der Produkte die Nachspaltung der Matrize mitbestimmt, so daß insgesamt ein höherer ee-Wert gefunden wird. Dieser Fehler läßt sich zumeist durch Blindproben egalisieren, an denen unter völlig identischen Bedingungen die Nachspaltung ermittelt wird. Im vorliegenden Fall ist diese Verfahrensweise jedoch zu ungenau, da die Nachspaltung relativ hoch ist.

Der Fehler bei der quantitativen Bestimmung der Aminosäure ist aber größer als der bei der ee-Bestimmung, so daß ee-Bestimmungen über Blindproben kritisch sind.
Daher wurde für die C-Alkylierungen an PIII ein modifiziertes elektrophiles Reagenz verwendet, das 4-Methylbenzylbromid 86.
Als Reaktionsprodukt wird damit 4-Methylphenylalanin 87 erhalten, das gaschromatographisch sehr gut von Phenylalanin separierbar ist.

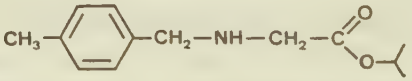


86



87

Im Monomeren wurden Versuche analog Tabelle 2 durchgeführt, die zu vergleichbaren Resultaten führten. Durch Umsetzung von Glycinisopropylester Hydrochlorid 88 mit 86 (NaH, THF) wurde zu Vergleichszwecken N-4-Methylbenzyl-glycinisopropylester 89 hergestellt.



89

Die Reaktionen am Polymer wurden mit jeweils 300 mg PIII durchgeführt, das analog PIII-4 abgespalten und mit Glycinmethylester 33 wiederbelegt war. Die Polymerproben wurden mit zehn Äquivalenten Base und Bromid 86 in 20 ml Lösungsmittel nach den beschriebenen Varianten A und B (Tabelle 3) umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde filtriert, mehrfach gewaschen und abgespalten (CH_3OH/ 1N HCl 4:1, 15 h).

Zur Analytik wurden die Produkte in die N-Trifluoracetyl-isopropyl-ester überführt. Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Tabelle 6: Reaktionen mit 4-Methylbenzylbromid 86

Reaktion	Base	Lsgm.	t_1(h)	t_2(h)	T(°C)	A(%)87	ee(%)	A(%)89	Var.
PIII-5	NaH	THF	-	0.8	RT	20.6	0.8	1.5	A
-6	NaH	THF	-	5	RT	53.0	0.7	7	A
-7	NaH	THF	-	15	RT	50.5	<0.5	9.4	A
-8	NaH	THF	0.75	13	RT	56.2	1.0	2.5	B
-9	LDA	THF	0.5	5	-70 RT	68.1	0.8	-	B
-10	LDA	Toluol	0.5	15	-70 RT	65.0	0.9	0.5	B
-11	LDA	Toluol	0.1	0.2	-70	5.0	1.0	-	B
-12	KO+	THF	-	12	RT	24.0	-	7.0	A

Erläuterungen zu Tabelle 6:

t_1 : Kontaktdauer des Polymers mit der Base

t_2 : Reaktionszeit mit dem Reagenz 86

A : bezogen auf Wiederbelegung = 100%

Var. : Variante A, B; siehe Erläuterungen zu Tabelle 3

Die Ergebnisse aus Tabelle 6 zeigen, daß mit einer Ausnahme bei allen Reaktionen bevorzugt die L-Form von 87 gebildet wurde. Dabei wurden ee-Werte zwischen 0.7 und 1.0 erreicht.

Diese Effekte sind relativ klein und zeigen keine signifikante Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen. Auffallend sind die im Vergleich zu PI und PII hohen Ausbeuten, die im Schnitt zwischen 50 und 70% liegen. Damit bestätigt sich die Vermutung, daß die geringen Umsätze bei PI und PII auf die spezielle Struktur dieser Polymere zurückzuführen sind. Das N-alkylierte Nebenprodukt 89 wurde bei den Reaktionen an PIII ebenfalls gebildet, wobei die Korrelation zwischen Ausbeute und Reaktionsbedingungen in Übereinstimmung zu PI und PII steht.

Die Größenordnung der bei den Reaktionen an PIII erhaltenen ee-Werte läßt sich unter verschiedenen Aspekten diskutieren. Durch das chirale Monomer 32 wird lediglich eine kovalente Einpunkt-Fixierung im Hohlraum erzielt. Die chirale Information wird daher nur durch nicht-kovalente Wechselwirkungen der Matrize mit der polymeren Umgebung erzeugt. Während der Polymerisation kann durch die vorhandenen Rotationsfreiheitsgrade ein Kreisel gebildet werden, der zu einer umspezifischen Hohlraumausbildung führt, wie in Abb. 20 dargestellt.

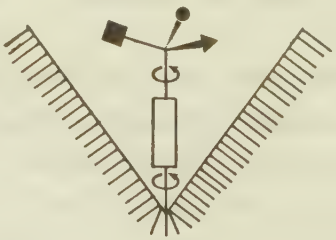
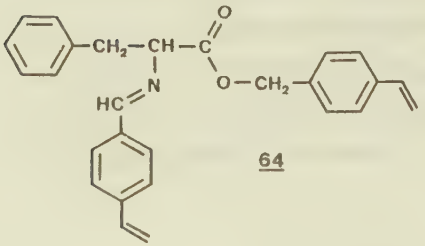


Abb. 20

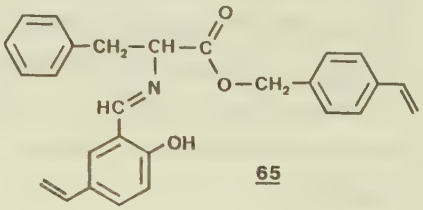
Diese Erklärung konnte durch einen Äquilibrierungsversuch belegt werden. Im Batch-Verfahren ließ sich mit DL-Phenylalaninmethylester 90 nur ein α-Wert von 1.010 erzielen, was unter den verwendeten Äquilibrierungsbedingungen einer Anreicherung der L-Form am Polymer von ee = 1.2% entspricht. Durch weitere Versuche ließ sich beweisen, daß der höhere sterische Anspruch des elektrophilen Reagenz 4-Methylbenzylbromid 86 im Vergleich zu Benzylbromid 75 keinen Einfluß auf die Enantioselektivität bei Reaktionen an PIII hat. Reaktionen von nach PIII-2 präparierten Polymerproben mit Benzylbromid 75 analog Versuch PIII-8 und PIII-10 führten zu ee-Werten von 0.9 bzw. 1.0. Diese Werte wurden durch Blindproben korrigiert. Bei Versuchen mit nach PIII-4 abgespaltenen Polymerproben, die mit dem sterisch anspruchsvolleren Glycinisopropylester 91 belegt wurden, konnten durch Umsetzung mit Benzylbromid 75 analog PIII-8 und PIII-10 ee-Werte von 0.75 und 0.9 erhalten werden.
Chirale Prägungseffekte durch Monomere mit kovalenter Einpunkt-Fixierung (Typ I, Abb. 8)sind offensichtlich für enantioselektive Synthesen unzureichend. Weitere Typ I-Monomere wurden daher nicht hergestellt.

II.4 Enantioselektive Synthesen an Polymeren mit mehrfach gebundenen L-Phenylalanin- und L-Glutaminsäure-Matrizen

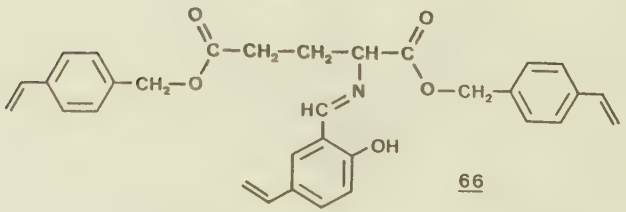
Chirale Monomere mit mehr als einer polymerisierbaren Gruppe sollten zu Polymeren führen, deren Hohlräume spezifischer strukturiert sind als bei Polymeren wie PIII, in denen zwischen Matrize und Polymergerüst nur eine einzige kovalente Bindung vorliegt.
Von den zur Verfügung stehenden Aminosäure-Monomeren des Typs II (Abb. 9) und IV (Abb. 10) wurden zunächst die Vinylbenzylester-Derivate N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalanin-4-vinylbenzylester 65, N-4-Vinylbenzyliden-L-phenylalanin-4-vinylbenzylester 64 und N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) 66 auf ihre Eignung für die vorliegende Problematik untersucht.



64



65



66

Mit diesen Monomeren wurden unter den üblichen Bedingungen die makroporösen Polymere PIV, PV und PVI hergestellt, deren Zusammensetzung und innere Oberfläche aus Tabelle 7 zu entnehmen ist.

Tabelle 7: Zusammensetzung und innere Oberfläche der Polymere PIV, PV und PVI

Polymer	M	Zusammensetzung (%)				As (%)	$S_g(m^2/g)$
		M	DVB	Inert	AIBN		
PIV	65	1.5	49.0	49.0	0.5	1.19	527
PV	64	1.5	49.0	49.0	0.5	1.24	492
PVI	66	1.5	49.0	49.0	0.5	0.86	484

Erläuterungen: siehe Tabelle 1

Als wesentliche Voraussetzung für die Verwendung dieser Polymere zu Reaktionen mußte geklärt werden, ob sich Abspaltungsbedingungen für die Matrize finden lassen, die den Erhalt der Haftgruppenaktivität im Hohlraum gewährleisten. Bei der Kombination von Azomethin- und Benzylesterbindung ist dies problematisch, da zur Spaltung des Benzylesters im allgemeinen energischere Bedingungen angewendet werden müssen als zur Spaltung der Schiffbase erforderlich sind. Dadurch besteht verstärkt die Gefahr, daß die Aldehydgruppe im Abspaltmedium desaktiviert wird.
Es wurden daher schonende Verfahren zur Abspaltung der Matrize angestrebt, die von den gebräuchlichen Methoden bei der Merrifield-Festphasensynthese abweichen.

Dabei wurden auch basische Abspaltbedingungen mit einbezogen, die bereits verschiedentlich für die Abspaltung von Aminosäuren und Peptiden von Merrifield-Harzen ohne feststellbare Racemisierung eingesetzt wurden[193]. Durch Auswahl geeigneter Reaktionsbedingungen wurde versucht, selektiv Azomethin- und Benzylesterbindung zu spalten. Damit standen im Prinzip drei Wege zur Abspaltung der Matrize zur Verfügung, wie in Abb. 21 schematisch wiedergegeben.

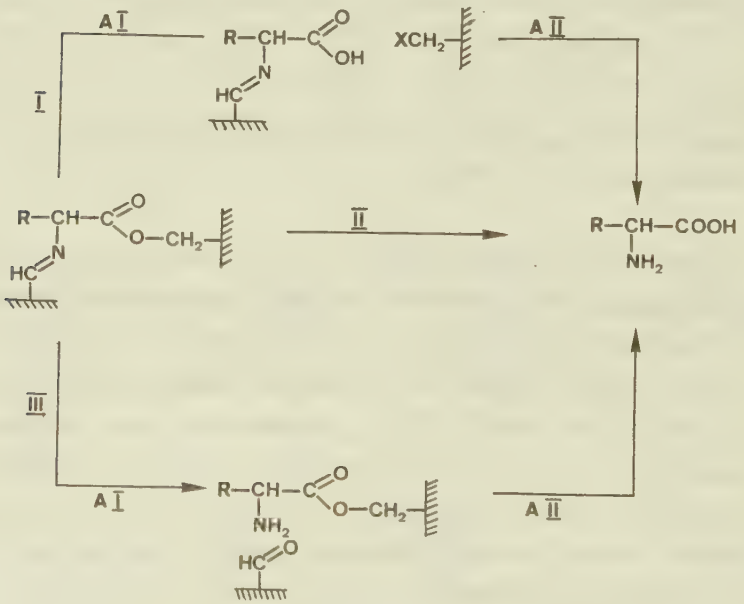


Abb. 21: A = Abspaltlösung

Die Abspaltungsversuche wurden mit PIV durchgeführt. In Tabelle 8 sind die Reaktionsbedingungen und Ergebnisse dieser Versuche wiedergegeben. Es wurden jeweils 100 mg Polymer in 15 ml Abspaltlösung I bei RT die angegebenen Zeiten gerührt. Anschließend wurde abfiltriert, mehrfach mit dem Abspaltreagenz nachgewaschen und kontinuierlich mit CH_3OH und Ether neutral gewaschen. Danach wurde die Abspaltlösung II zugefügt. Die Lösungen wurden zum Teil getrennt analysiert.

Bei den Versuchen PIV-2, -3 und -4 sollte durch die basischen Bedingungen eine Hydrolyse der Benzylestergruppierung erreicht werden. Nachfolgend sollte die Azomethin-Bindung im schwach sauren Medium gespalten werden (Weg I, Abb. 21). Es ließ sich jedoch nur unselektive Spaltung feststellen. Die Gesamtausbeute an Matrize, die zwischen drei und acht Prozent lag, steht in keinem Verhältnis zu den an Merrifield-Harzen erhaltenen Ergebnissen (Ausbeuten: 50-90%)[193]. Diese Differenzen lassen sich dadurch erklären, daß die Aminosäure an diesen schwach vernetzten Harzen (2-4% Vernetzeranteil) einfach gebunden vorliegt und die Reaktion bedingt durch die Polymerstruktur "homogener" verläuft. Weitaus gravierender sind die erheblichen Racemisierungen der Matrize, die vor allem bei PIV-3 gefunden wurden. Offensichtlich wurde bei PIV-3 primär der Benzylester gespalten und die verbleibende Aryliden-Aminosäure racemisiert, da in der Abspaltlösung II ebenfalls hohe Racemisierung nachgewiesen wurde. Basische Abspaltbedingungen sind daher für Aryliden-Aminosäuren nicht geeignet.

Tab. 8: Abspaltversuche an PIV

Versuch	Abspaltlösung I	t(h)	A(%)	ee(%)	Abspaltlösung II	t(h)	A(%)	ee(%)	A_g(%)	ee_g(%)
PIV-1	C_2H_5OH/HCl_{konz} [1] 1 : 1	10	36.0	66.1	-	-	-	-	36.0	66.1
PIV-2	mit K_2CO_3 gesättigtes wäßr. THF	15	0.9	62.9	CH_3CN/HCl_{konz} 20 : 1	15	2.0	87.4	2.9	79.8
PIV-3	$CH_3OH/Et_3N/H_2O$ 9 : 1 : 3	15	4.5	7.2	CH_3CN/HCl_{konz} 20 : 1	13	3.6	29.4	8.1	17.0
PIV-4	C_2H_5OH/NH_3 konz 8 : 1	14	3.1	12.5	CH_3OH/1N HCl 4 : 1	15	2.4	77.6	5.5	40.9
PIV-5	CH_3CN/HCl_{konz} 20 : 1	15	n.b.	n.b.	TFA	12	n.b.	n.b.	5.0	92.1
PIV-6	C_2H_5OH/HCl_{konz} 1 : 1	15	n.b.	n.b.	TFA	15	n.b.	n.b.	7.8	73.4
PIV-7	TFA mit HBr gesättigt	16	11.6	83.9	CH_3CN/1N HCl 10 : 2	30	33	92.8	44.6	90.5
PIV-8	ges.Lsg.v.$CuSO_4$ in CH_3OH/H_2O 4:1	16	n.b.	n.b.	CH_3OH/1N HCl 5 : 1	12	n.b.	n.b.	18.1	62.5

A_g, ee_g: Ausbeute bzw. ee als Summe beider Abspaltvorgänge; TFA: Trifluoressigsäure;
n.b.: nicht bestimmt; 1) : bei 100° C in Ampullen durchgeführt

Saure Abspaltbedingungen, die in den Versuchen PIV-5, -6 und -7 angewendet wurden, führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bei PIV-5 sollte im ersten Schritt durch die schwach saure Abspaltlösung die Azomethin-Bindung hydrolysiert und nachfolgend mit Trifluoressigsäure die Esterbindung gespalten werden (Weg III). In diesem Verfahren wurde lediglich eine Ausbeute von 5% erzielt. Die abgespaltene Matrize war jedoch nur geringfügig racemisiert (ee = 92.1). Durch Verwendung eines stärker sauren Mediums im ersten Schritt (Versuch PIV-6) konnte keine wesentliche Steigerung der Abspaltrate erreicht werden. Die Racemisierung war hierbei deutlich höher, was mit den Beobachtungen bei Polymer PIII gut übereinstimmt. In siedender ethanolischer HCl (Versuch PIV-1, Weg II) ließen sich 36% der Matrize abspalten, wobei ebenfalls erhebliche Racemisierung auftrat. Dieser Versuch sollte eigentlich zur Ermittlung der maximalen Abspaltrate und der durch die Polymerisation verursachten Racemisierung dienen. Offensichtlich entsteht der Hauptteil des racemischen Produkts wie bei PIII jedoch durch die Abspaltung mit konzentrierter alkoholischer HCl und nicht durch Racemisierung während des Polymerisationsvorgangs.
Als relativ drastisches Abspaltreagenz wurde in Versuch PIV-7 mit HBr-Gas gesättigte Trifluoressigsäure (TFA) eingesetzt (Weg I). Dabei ließen sich 11.6% der Matrize mit mäßiger Enantiomerenreinheit (ee = 83.9%) aus dem Polymer separieren. Durch diesen Vorgang wird vorwiegend nur die Esterbindung gespalten, da im nachfolgenden Schritt mit CH_3CN/1N HCl noch weitere 33% der Matrize gefunden wurden. Über beide Schritte wurde damit eine Ausbeute von 44.6% mit einem ee von 90.5% erhalten, was in diesem Rahmen durchaus akzeptabel ist.

Daher wurde versucht, nach PIV-7 abgespaltene Polymerproben mit den Glycinderivaten Glycinmethylester 33 und Natriumglycinat 92 zu belegen. Bei diesen Wiederbelegungsversuchen stellte sich jedoch heraus, daß beide Substrate nur in sehr geringen Mengen (2-5%) an das Polymer gebunden wurden. Die Abspaltung der wiederbelegten Proben wurde sowohl mit CH_3CN/HCl als auch unter den Bedingungen von PIV-7 durchgeführt, da eine Veresterung der Glycinderivate am Polymer im Verlauf der Wiederbelegungsversuche möglich ist. Aus der geringen Glycin-Aufnahme der Proben läßt sich schließen, daß durch die Abspaltbedingungen nach PIV-7 entweder eine Desaktivierung der Aldehyd-Haftgruppe bewirkt wird oder infolge irreversibler Veränderungen der Polymerstruktur die Zugänglichkeit der Hohlräume nicht mehr gewährleistet ist.

Eine interessante Alternative für die Matrizenabspaltung aus PIV wurde mit dem Versuch PIV-8 unternommen. Aus Untersuchungen im Monomeren ist bekannt, daß Salicyliden-Aminosäureester mit Cu^{2+}-Ionen Komplexe bilden[194, 195], in denen die Esterbindung labilisiert ist und leicht im schwach Sauren gespalten werden kann (Abb. 22).

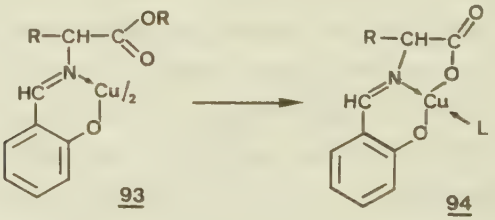


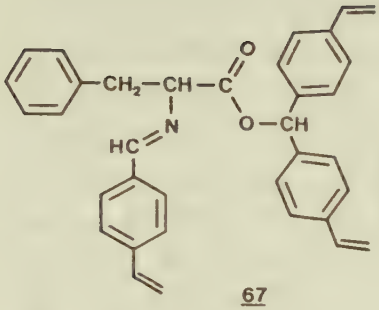
Abb. 22

Die Triebkraft dieser Reaktion ist wohl die Entstehung der günstigen Chelatstruktur bei 94, in dem die Aminosäure als dreizähniger Ligand vorliegt. Mit derartigen Komplexen wurden auch selektive Spaltungen von Benzylestern durchgeführt[165]. Der Komplex 94 kann durch Säuren oder EDTA zerstört werden.
Die Ergebnisse aus Versuch PIV-8 zeigen, daß an diesem stark vernetzten Polymer ein Kupferkomplex im Hohlraum gebildet werden konnte, was nicht unbedingt zu erwarten war. Dies wurde auch optisch indiziert, da die Polymerprobe nach Schritt 1 eine grünliche Färbung annahm, die nicht durch Waschen entfernbar war. Im schwach Sauren ließen sich auf diese Weise 18% der Matrize abspalten. Leider trat bei diesem schonenden und eleganten Verfahren erhebliche Racemisierung auf (ee = 62.5%). Durch Verkürzung der Reaktionszeiten und Verwendung von CH_3CN/1N HCl als Abspaltlösung konnte die Racemisierung nicht unterdrückt werden.

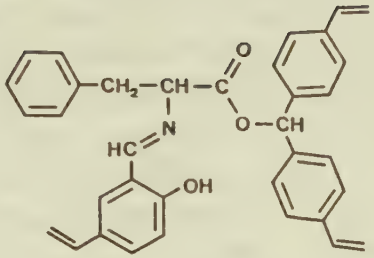
Bei den Untersuchungen zur Abspaltung der Matrize L-Phenylalanin aus Polymer PIV konnte insgesamt keine Methode gefunden werden, die eine ausreichende und racemisierungsfreie Abspaltung unter Erhalt der Haftgruppenaktivität gewährleistet. Als Ursachen hierfür sind die Inkompatibilität der Haftgruppen hinsichtlich der Abspaltungsbedingungen und die Racemisierungseffekte anzusehen. Unter vergleichbaren Bedingungen treten Racemisierungen im Monomeren nicht auf und müssen daher hier auf Effekte zurückgeführt werden, die durch die polymere Umgebung induziert sind. Aus den genannten Gründen wurde darauf verzichtet, an PIV enantioselektive Synthesen durchzuführen.Bei den Polymeren PV und PVI liegt prinzipiell die gleiche Problematik vor.

Bei einem Versuch mit PV unter analogen Bedingungen wie bei PIV-5 wurden vergleichbare Ausbeuten (7%) erhalten. Das Produkt wies jedoch mehr racemische Anteile auf (ee = 78.9), was durch Racemisierung während der Polymerisation erklärt werden kann. Versuche mit PVI führten ebenfalls zu Resultaten, die eine Verwendung dieses Polymers für enantioselektive Reaktionen nicht rechtfertigen, und sind hier nicht erwähnt.

Wesentlich bessere Konditionen für die Abspaltung der Matrize sollten sich bei Polymeren finden, in denen die Carboxylfunktion der Aminosäure über eine Benzhydrylgruppe an das Polymergerüst gebunden ist. Benzhydrylester von Aminosäuren sind im Monomeren häufig als Schutzgruppe eingesetzt worden[122-124]. Sie lassen sich unter schonenden Bedingungen spalten, wie z. B. in 4N HCl/THF, Essigsäure oder Trifluoressigsäure (30 min, RT, quantitativ)[122]. Diese Spaltungsbedingungen wurden auch teilweise an schwach vernetzten Polymeren mit Benzhydrol-Gruppen nachvollzogen[125] und entsprechen in etwa denen, die für die Hydrolyse der Azomethinbindung notwendig sind. Mit den chiralen Monomeren N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester 68 und N-4-Vinylbenzyliden-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester 67 wurden die Polymere PVII, PVIII und PIX hergestellt.



67



68

Die Zusammensetzung der Polymerisationsansätze ist in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9: Zusammensetzung der Polymere PVII, PVIII und PIX

Polymer	M	Zusammensetzung (%)					As(%)	$S_g(m^2/g)$
		M	EGDMA	DVB	Inert	AIBN		
PVII	68	1.6	-	48.9	48.9	0.5	1.03	445
PVIII	68	2.4	48.6	-	48.6	0.5	1.48	434
PIX	67	1.4	-	49.0	49.0	0.5	0.91	484

Erläuterungen siehe Tabelle 1

Zur Abspaltung der Matrize wurden Versuche durchgeführt, die in Tabelle 10 zusammengefaßt sind. Die allgemeinen Reaktionsbedingungen entsprechen denen der Abspaltversuche an PIV (Tabelle 8). Um die Haftgruppenaktivität der Aldehydfunktion zu überprüfen, wurden die abgespaltenen Polymerproben zum Teil mit Glycinmethylester wiederbelegt und die Wiederbelegung durch Abspaltung mit HAc/TFA/H_2O (10:5:1) bestimmt.

Tabelle 10:

Versuch	Abspaltlösung	t(h)	A(%)	ee(%)	W(%)
PVII-1	CH_3OH/0.1N HCl 10:1	20	3.5	94.2	-
PVII-2	CH_3OH/HCl_{konz} 20:1	20	6.0	94.0	-
PVII-3	CH_3OH/HCl_{konz} 5:1	35	28.2	89.3	18.2
PVII-4	1.) $Cu(CH_3COO)_2/CH_3OH$	2	0	-	-
	2.) CH_3OH/HCl_{konz} 20:1	4	6.5	70.2	-
PVII-7	HAc/H_2O 10:1	15	6.2	94.5	81
PVII-8	TFA/H_2O 10:1	15	23.5	93.9	63.5
PVII-9	HAc/TFA/H_2O 10:5:1	18	22.2	94.2	78.9
PVII-10	HAc/TFA/H_2O 10:5:1	5[1)]	31.6	94.0	35.0
PVII-11	Benzol/CH_3CN/TFA 1:1:1 + 3% 1N HCl	18	14.6	94.4	-
PVII-12	1.) Benzol/HBr ges. TFA	3			
	2.) CH_3OH/0.1N HCl 10:1	20	25.0	93.5	8.4
PVIII-1	CH_3OH/HCl_{konz} 5:1	48	22.7	85.7	25.4
PVIII-2	HAc/TFA/H_2O 10:5:1	48	17.6	90.8	89.0
PIX-1	HAc/TFA/H_2O 10:5:1	20	25.4	82.0	54.3

Erläuterungen zu Tab. 10:

A : prozentuale Ausbeute an Matrize

W : prozentuale Wiederbelegung mit Glycinmethylester $\underline{\underline{33}}$ bezogen auf A

1) : Abspaltung im Ultraschallbad, T = 30° C

HAc: Essigsäure

TFA: Trifluoressigsäure

Die Abspaltung der Matrize ließ sich im schwach sauren Medium nicht in befriedigendem Umfang realisieren, wie die Versuche PVII-1, PVII-2 und PVII-7 zeigen. Mit einer wäßrigen Essigsäure/Trifluoressigsäure-Lösung konnte dagegen eine Ausbeute von 22.2% (PVII-9) bzw. 17.6% (PVIII-2) erreicht werden. Enantiomerenreinheit und Wiederbelegung waren hierbei zufriedenstellend. Diese Bedingungen wurden daher für die Erstabspaltung größerer Polymerproben und die Abspaltung nach Reaktionen verwendet.

Durch energischere Reaktionsbedingungen, z. B. bei den Versuchen PVII-3, PVII-12 und PVIII-1, ließ sich die Ausbeute nicht wesentlich steigern. Hinsichtlich Racemisierung und Wiederbelegung traten dabei die gleichen Effekte auf, die auch bei PIV beobachtet wurden. Offensichtlich liegt die Matrize daher vorwiegend in unzugänglichen Bereichen des Polymers vor. Dies wurde auch durch Abspaltkinetiken an PVIII belegt, die in Abb. 23 dargestellt sind.

Nach 24 h werden mit beiden Abspaltlösungen (A und B) ca. 80% der Endabspaltung erreicht. Der Verlauf der Kurven im Anfangsbereich ist nahezu identisch.

Durch Abspaltung im Ultraschallbad sollte eine höhere Effizienz bewirkt werden. Tatsächlich ließen sich im Versuch PVII-10 bereits nach 5 h 31.6% der Matrize abspalten, was im Vergleich zu PVII-9 (18 h) einer Ausbeutesteigerung von 43% entspricht. Die geringe Wiederbelegung (35%) und die optisch feststellbare Veränderung der Probe (verklebte Partikel) lassen jedoch darauf schließen, daß durch diese Bedingungen die Polymerstruktur angegriffen wird. Weitere Versuche in dieser Richtung wurden nicht durchgeführt.

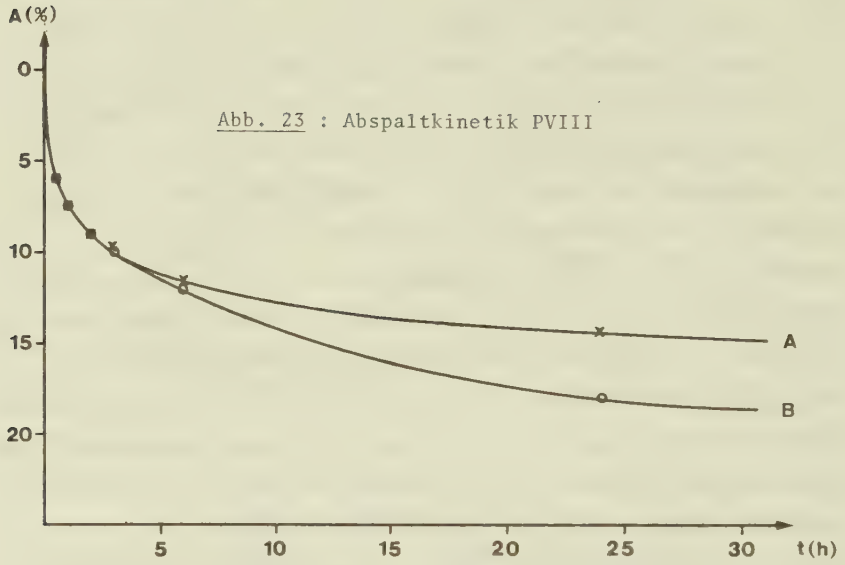


Abb. 23 : Abspaltkinetik PVIII

A : Abspaltlösung HAc/TFA/H_2O 10 : 5 : 1

B : Abspaltlösung CH_3OH/HCl_{konz} 5 : 1

Die Bildung von Kupferkomplexen scheint an Polymeren mit $\underline{\underline{68}}$ nicht günstig zu sein, da bei PVII-4 nur eine Ausbeute von 6.5% nachgewiesen wurde, was im Vergleich zu PIV-8 (Tab. 8) deutlich geringer ist.

Die Enantiomerenreinheit der abgespaltenen Matrize ist bei PVII (94%) und PVIII (91%) noch akzeptabel. Lediglich bei PIX (82%) wurde höhere Racemisierung erhalten. Es stellte sich die Frage, ob sich die Racemisierung durch unterschiedliche Polymerisationsbedingungen beeinflussen läßt. Zu diesem Zweck wurde eine Polymerisationsmischung (1.3% 68, 49.1% DVB, 49.1% Inert, 0.5% AIBN) in mehrere Proben aufgeteilt und unter verschiedenen Bedingungen polymerisiert. Die Polymerproben wurden unter gleichen Bedingungen (HAc/TFA/H_2O; 10:5:1) abgespalten und die Enantiomerenzusammensetzung der abgespaltenen Matrize bestimmt. Die Bedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11: Variation der Polymerisationsbedingungen bei Polymeren mit 68 als Matrize

	T (^oC)	t (h)	S_g (m^2/g)	ee (%)
P X	68	16	510	94.7
P XI	44	95	402	92.9
P XII	44	120	427	94.5
PXIII	44	167	469	94.8

T: Polymerisationstemperatur

t: Polymerisationsdauer

Die ee-Werte in Tabelle 11 zeigen keine Abhängigkeit von den Polymerisationsbedingungen. Möglicherweise erfolgt die Racemisierung bereits vor dem Gelpunkt.

Nach Abspaltung der Matrize mit HAc/TFA/H_2O (10:5:1) gelingt, wie aus Tabelle 10 entnehmbar, eine Wiederbelegung der Hohlräume mit Glycinmethylester 33 in guten Ausbeuten. Entscheidend ist aber, inwieweit es möglich ist, das Glycin-Fragment über beide Haftgruppen im Hohlraum zu binden (Abb. 24).

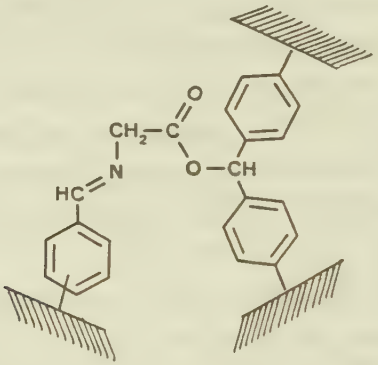


Abb. 24

Eine derartige Kombination von Haftgruppen am Polymer ist bisher nicht untersucht worden.

Es wurden verschiedene Ansätze für die Bewältigung dieses Problems gemacht. Die dazu durchgeführten Versuche sind in Tabelle 12 wiedergegeben. Die Polymerproben (200-300 mg) waren analog PVII-9 (Tab. 10) abgespalten und wurden nach dem ersten Reaktionsschritt (Reagenz I, t_I) gewaschen und kontinuierlich mit dem Lösungsmittel des zweiten Reaktionsschritts (Reagenz II, t_{II}) behandelt. Nach dem zweiten Schritt wurde das gewaschene Polymer analog PVII-9 (Tab. 10) (10-12 h) abgespalten und die Ausbeute an Glycin bestimmt.

Tabelle 12: Belegung von PVII, PVIII und PIX mit Glycin

Versuch	Reagenz I	t_I(h)	Reagenz II	t_{II}(h)	A (%)
PVII-13	Gly, CH_3OH/HAc 100:1	22	-	-	1.7
PVII-14	$GlyOCH_3$ 33, CH_3CN	20	CH_3CN/0.1N HCl 9:2	2	1.1
PVII-15	Gly, CH_3OH (ges.)	18	DCC, DMAP, THF	15	2.5
PVII-16	Ether/$SOCl_2$ 20:1	2	GlyOCs, CH_3OH	17	< 1
PVII-18	Ether/$SOCl_2$ 40:1	1	GlyOCs, DMF (1% H_2O)	14	0.6
PVIII-3	Ether/$SOCl_2$ 20:1	1	GlyOTMG, CH_3OH	10	2.4
PVIII-4	GlyOCs, CH_3OH	8	Ether/$SOCl_2$ 50:1	4	1.4
PVII-19	TFA-GlyCl 95, DMF/Pyridin 10:1	15	Et_3N, CH_3OH	2	0.5
PVII-20	NPS-Gly 96, DCC, DMAP, CH_2Cl_2	1	1.) etherische 1N HCl	0.2	
			2.) Et_3N/Ether	0.5	7.0
			3.) CH_3CN	4.0	
PVII-21	wie PVII-20	5	wie PVII-20	0.3	
				0.5	12.5
PVIII-5	wie PVII-20	5	wie PVII-20	0.2	
				0.6	13.9
PIX-2	wie PVII-20	4	wie PVII-20	0.2	
				0.4	10.9

A: Ausbeute an Glycin bezogen auf die Esterspaltung = 100%; Gly: Glycin; GlyOCs: Caesiumglycinat
TMG: Tetramethylguanidin 51

Prinzipiell sollte es möglich sein, Glycin oder Glycinester über die Schiffbasenbindung im Hohlraum zu fixieren und durch einen Proximitäts-Effekt eine Veresterung mit der polymeren Benzhydrol-Gruppe zu erreichen (Abb. 25).

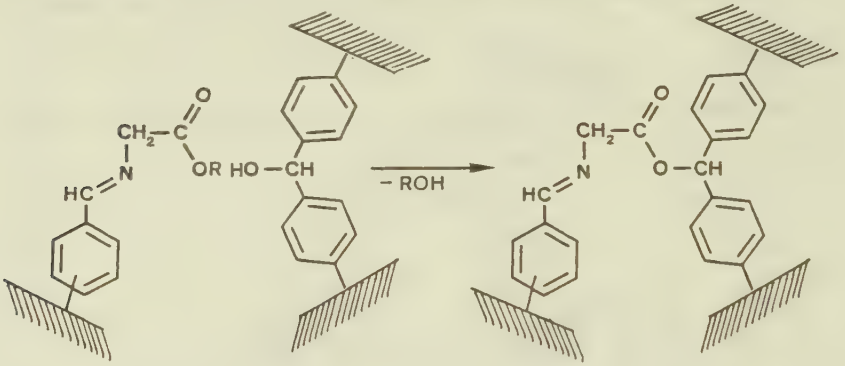


Abb. 25

Versuche in dieser Richtung (PVII-13 bis PVII-15) führten jedoch nicht zu brauchbaren Resultaten. Schiffsche Basen von freien Aminosäuren sind allerdings im Monomeren nicht sonderlich stabil[105], was die Ergebnisse bei PVII-13 und PVII-15 erklären kann. Daher wurden bei weiteren Versuchen (PVII-16 und PVII-18) Glycin-Salze in mit $SOCl_2$ vorbehandelten Polymerproben eingelagert. Das polymere Benzhydrylchlorid sollte dann mit dem Glycinat den Ester bilden, wie in Abb. 26 dargestellt.

Bei diesen Versuchen wurden jedoch nur geringe Mengen Glycin (> 1%) vom Polymer gebunden. Die Aldehydgruppe wird offenbar durch Umsetzung mit $SOCl_2$ desaktiviert, wobei wahrscheinlich Carbonsäurechloride entstehen.

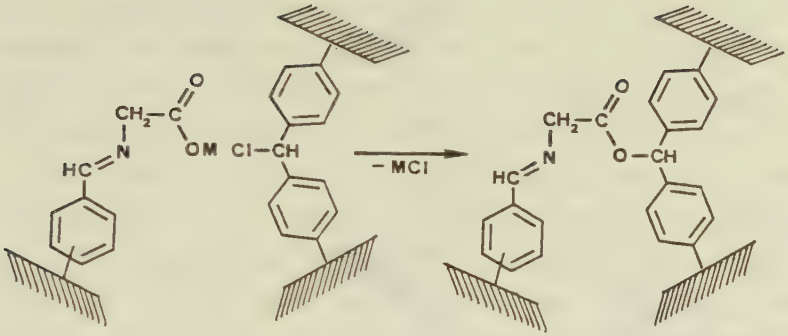


Abb. 26

Durch eine Vertauschung der Reaktionsschritte (PVIII-4), d. h., primäre Belegung mit Glycinat und nachfolgende Reaktion mit $SOCl_2$, konnten ebenfalls nur geringe Ausbeuten (1.4%) erzielt werden. Eine alternative Verfahrensweise besteht in der primären Veresterung der Benzhydryl-Gruppe mit einem N-geschützten Aminosäure-Derivat, anschließender Abspaltung der Schutzgruppe und Bildung der Azomethinbindung (Abb. 27).

Mit N-Trifluoracetyl-glycinchlorid 95[127] ließen sich dabei keine nennenswerten Umsätze erhalten (PVII-19). Durch Umsetzungen von N-o-Nitrophenylsulfenyl-glycin 96[157] mit abgespaltenen Polymerproben nach der DCC-Methode[148] (PVII-21, PVIII-5 und PIX-2) konnte, auch optisch erkennbar an der verbleibenden gelben Färbung der Polymere, ein Umsatz von 11-14% erzielt werden.

Die Schutzgruppe wurde wie im Monomeren (II.2) mit etherischer Salzsäure abgespalten, worauf das Polymer wieder farblos wurde.

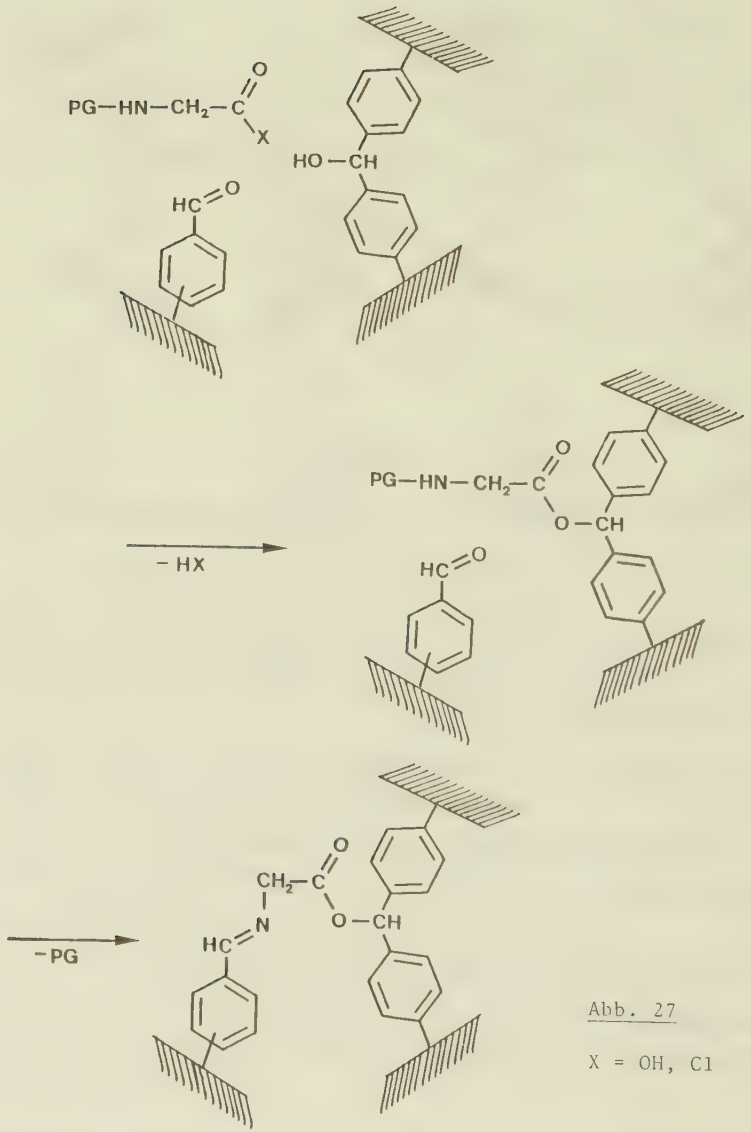
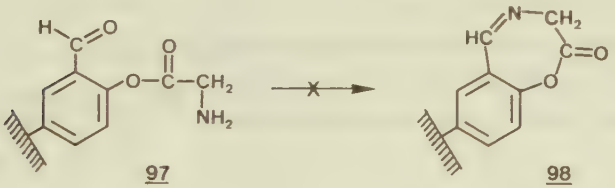


Abb. 27

X = OH, Cl

Nachfolgende Umsetzung mit Triethylamin überführt das polymergebundene Glycinhydrochlorid in die freie Base, die mit der Aldehyd-Haftgruppe zur Schiffbase reagieren kann. Diese Verfahrensweise entspricht der Darstellung der chiralen Monomere 67 und 68. Inwieweit das Glycin über beide funktionellen Gruppen am Polymer gebunden ist, läßt sich nur indirekt durch Reaktionen nachweisen. Freie Aminogruppen würden bei Alkylierungsreaktionen zur Bildung von N-alkyliertem Glycin führen. Dieses Produkt würde auch erhalten werden, wenn bei PVII und PVIII anstelle der Benzhydrylgruppe die phenolische OH-Gruppe des Salicylaldehyds verestert wäre, da die Ausbildung einer Struktur 98 unwahrscheinlich ist (Abb. 28).



97 98

Abb. 28

Mit nach PVII-21 wiederbelegten Polymerproben wurden Reaktionen durchgeführt, die in Tabelle 13 zusammengefaßt sind. Die allgemeinen Reaktionsbedingungen wurden wie bei den Reaktionen an PIII nach Variante B (Tab. 6, Seite 81) gewählt.

Tabelle 13: Reaktionen an mit Glycin belegten Benzhydryl-Polymeren

Reaktion	Reagenz	Base	Lsgm.	t_1(h)	t_2(h)	T(^{o}C)	A(%)	N-Alkyl(%)	ee (%) L
PVII-22	86	LDA	Toluol	1	7	-70 → RT	36	8	8.7
PVII-23	86	LDA	Toluol	0.5	6	-70 → RT	45	6	4.9 1)
PVII-24	86	LDA	THF	0.5	8	-70 → RT	27	10	6.5
PVII-25	75	LDA	Toluol	0.7	12	-70 → RT	42	8	8.9 3)
PVII-26	CH_3CHO	Et_3N	DMF	12	= t_1	RT	64	-	4.4/3.7 2)
PVIII-6	86	LDA	Toluol	0.9	10	-70 → RT	53	10	7.8
PVIII-7	86	LDA	THF	0.5	9	-70 → RT	44	12	7.2
PIX-3	86	LDA	Toluol	0.5	10	-70 → RT	32	2	6.0
PIX-4	86	LDA	Toluol	0.7	10	-70 → RT	38	4	5.4

Erläuterungen:

t_1: Kontakt des Polymers mit der Base (-70^{o}C) ; t_2: Kontakt mit dem Elektrophil (-70^{o}C → RT) ;

86: 4-Methylbenzylbromid ; 75: Benzylbromid ; 1) : PVII-22 wiederholt verwendet ;

2) : Threo/Allo = 30 :70 Variante A ; 3) : Auswertung durch Blindprobe

weitere Erläuterungen siehe Tab. 3, Seite 70

Bei den C-Alkylierungen wurden Ausbeuten zwischen 30 bis 50% und ee-Werte von 5 bis 9% (L-Enantiomer) erhalten. Die ee-Werte lagen damit deutlich höher als bei den Versuchen an Polymer PIII, was durch die zweifach kovalente Bindung des Glycin-Fragments im Hohlraum erklärbar ist. Signifikante Unterschiede zwischen den Polymeren konnten nicht festgestellt werden. Bei Reaktionen an PIX wurde allerdings weniger N-alkyliertes Produkt gebildet. Möglicherweise entsteht daher bei der Veresterungsreaktion an PVII und PVIII mit 96 zum Teil 97.

ee-Werte in der Größenordnung von 9% sind zwar präparativ nicht sonderlich interessant, machen aber deutlich, daß allein durch Strukturierungseffekte im Hohlraum Spezifität erzielt werden kann. Durch die polymere Umgebung im Hohlraum ist die Re-Seite des prochiralen Glycinenolats im Übergangszustand stärker abgeschirmt, so daß das elektrophile Reagenz bevorzugt von der Si-Seite angreift (Abb. 29).

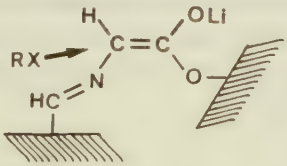


Abb. 29

Dabei muß noch erwähnt werden, daß die Geometrie des Übergangszustands nicht durch die Polymerprägung berücksichtigt ist. Die chirale Information des Hohlraums ist durch das Reaktionsprodukt (= Matrize) induziert und daher nur bedingt im Übergangszustand wirksam.

Stereoselektivität ließ sich daher an diesen Polymeren auch durch Umsetzungen mit elektrophilen Reagenzien erzielen, die nicht zur ursprünglichen Matrize führen. Benzylbromid 75 (PVII-25, Blindprobe) und 4-Methylbenzylbromid 86 (PVII-22) führten zu Reaktionsprodukten mit fast identischer Enantiomerenzusammensetzung. Auch bei Aldolreaktionen mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Acetaldehyd (PVII-26) wurden die "richtigen" Enantiomere bevorzugt gebildet. Der Hohlraum ist nicht "wirkungsspezifisch", sondern kann in gewissen Grenzen als allgemein chiral induzierend betrachtet werden.

Durch die bessere Strukturierung der Hohlräume in PVII im Vergleich zu PIII sollte auch dann eine höhere Spezifität zu erwarten sein, wenn das Glycin-Substrat nur über eine Haftgruppe kovalent gebunden ist. Daher wurden an mit Glycinmethylester 33 belegten Polymerproben Reaktionen durchgeführt, die in Tabelle 14 wiedergegeben sind.

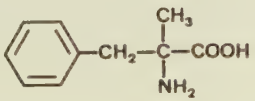
Tabelle 14: Reaktionen an PVII mit 33 belegt

Reaktion	Bedingungen	A (%)	N-Alkyl (%)	ee (%)
PVII-27	~ PVII-22	52	0.1	1.5
PVII-28	~ PVII-22	50	0.3	1.6
PVII-29	~ PVII-26	72	-	0/0

Erläuterungen: siehe Tab. 13; Bedingungen analog den angegebenen Versuchen

Die ee-Werte der Reaktionsprodukte waren nicht wesentlich höher als bei den entsprechenden Reaktionen an PIII (ee ~ 1%). Diese Ergebnisse können auch als indirekter Beweis dafür aufgefaßt werden, daß bei den Reaktionen in Tabelle 13 das Glycin-Fragment zweifach gebunden im Hohlraum vorliegt und daß dadurch höhere Stereoselektivität erzielt wird. Ein Versuch zur Racemattrennung (PVII-30) von DL-Phenylalaninmethylester 90 an abgespaltenem PVII führte zu einem α-Wert von 1.02 ($ee_{Filtrat}$ = 0.08; $ee_{Polymer}$ = 0.8), was diese Beobachtungen bestätigt. Bessere Resultate wurden bei einem Retroracemisierungs-Versuch (PVII-31) erhalten. Eine mit DL-Phenylalaninmethylester 90 belegte Polymerprobe wurde 15 h mit Kalium-tert.-butanolat in CH_3OH/Benzol äquilibriert. Im abgespaltenen Substrat überwog das L-Enantiomer mit einem ee-Wert von 6.1%.

Interessant war auch die Frage, inwieweit bei den Reaktionen (Tabelle 13) das gebildete Produkt Folgereaktionen unterliegt. Es konnten keine bisalkylierten Produkte nachgewiesen werden. Die Reaktionsprodukte sind offensichtlich, wie auch bei PIII erläutert, im Hohlraum gegen Weiterreaktion inert. Dies konnte auch bei Versuchen an nicht abgespaltenen Polymerproben bestätigt werden. Die Matrize ließ sich hierbei unter basischen Bedingungen (NaH/THF; 10 h; RT) nur zu 14% racemisieren (PVII-32). Ein Alkylierungsversuch (PVII-33) mit CH_3I zu α-Methyl-phenylalanin 99 stimmte mit diesen Ergebnissen überein.

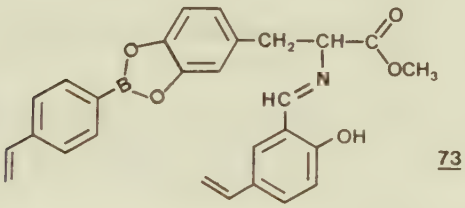


99

99 wurde mit einer Ausbeute von 15% erhalten (NaH/THF; 11 h; RT). Die Enantiomerenzusammensetzung von 99 konnte nicht bestimmt werden, da sich 99 im verwendeten analytischen Verfahren nicht in die Enantiomeren trennen läßt.

II.5 Untersuchungen zu Äquilibrierungen und enantioselektiven Synthesen an Polymeren mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin-Matrizen

Das chirale Monomer 73 sollte für die vorliegende Aufgabenstellung besonders geeignet sein, da in den entsprechenden Polymeren beide Reaktionspartner im Hohlraum kovalent gebunden werden können.



73

Weiterer Vorteil von Polymeren mit 73 ist, daß die Haftgruppen hinsichtlich Abspaltungs- und Wiederbelegungsbedingungen relativ kompatibel sind. Beide Haftgruppen in 73 lassen sich durch schwache Säuren leicht spalten und die Bildung von Boronsäureestern und Schiffbasen erfordert keine Reaktionsbedingungen, die zu Komplikationen - z. B. durch Desaktivierung einer Haftgruppe - führen. Mit 73 wurden Polymere hergestellt, deren Zusammensetzung in Tabelle 15 wiedergegeben ist. Das Monomer 73 zersetzt sich außerordentlich leicht und polymerisiert mit der Zeit auch bei tiefen Temperaturen. Daher wurde bei PXV und PXVI das Monomer 73 im Polymerisationsansatz durch Umsetzung von 71 mit 72 (Molekularsieb 4 Å) dargestellt.

Tabelle 15: Polymer mit 73 als Matrize

Polymer	Zusammensetzung (%)					As(%)	$S_g(m^2/g)$
	M	EGDMA	DVB	Inert	AIBN		
PXIV	2.4	48.6	-	48.6	0.4	2.0	440
PXV[1)]	2.7	48.4	-	48.4	0.5	2.2	406
PXVI[1)]	2.7	48.4	-	48.4	0.5	2.2	399
PXVII	2.7	-	48.4	48.4	0.5	2.2	441

Erläuterungen: siehe Tabelle 1, Seite 66

1) 73 im Polymerisationsansatz dargestellt

Die Matrize ließ sich aus den Polymeren mit CH_3CN/0.1N HCl (9:2) abspalten. Die Abspaltraten der Polymere sind in Tabelle 16 zusammengefaßt (alle Versuche bei RT).

Tabelle16: Abspaltung der Matrize mit CH_3CN/0.1N HCl (9:2)

Versuch	t (h)	A (%)	ee (%)
PXIV-1	48	60.5	98.5
PXV-1	24	33.4[1)]	96.7
PXVI-1	20	35.6[1)]	95.9
PXVII-1	24	24.2	95.4

1) bezogen auf eingesetztes 71

Auffallend sind die recht hohen ee-Werte der abgespaltenen Matrize, die darauf hinweisen, daß im Verlauf der Polymerisation und der Abspaltung nur wenig Racemisierung erfolgte. Bei dem DVB-Polymer PXVII wurden wesentlich geringere Ausbeuten erhalten als bei den EGDMA-Polymeren. Unter den gewählten Bedingungen war eine effektive Abspaltung der Matrize aus dem Polymer möglich. Dies wurde auch durch eine Abspaltkinetik an PXIV (CH_3CN/0.1N HCl; 9:2) belegt (Abb. 30). Im Vergleich zu Polymer PVIII mit dem Benzhydryl-Monomer 68 ist der Anfangsverlauf der Abspaltkurve deutlich steiler. Nach 24 h sind 95% der Endabspaltung (48 h) erreicht, während bei PVIII unter drastischeren Bedingungen zum gleichen Zeitpunkt erst 80% abgespalten sind (Abb. 23). Nachspaltungs-Effekte bei Polymeren mit 73 sind daher wesentlich geringer, was für Äquilibrierungen und Reaktionen an diesen Polymeren vorteilhaft ist.

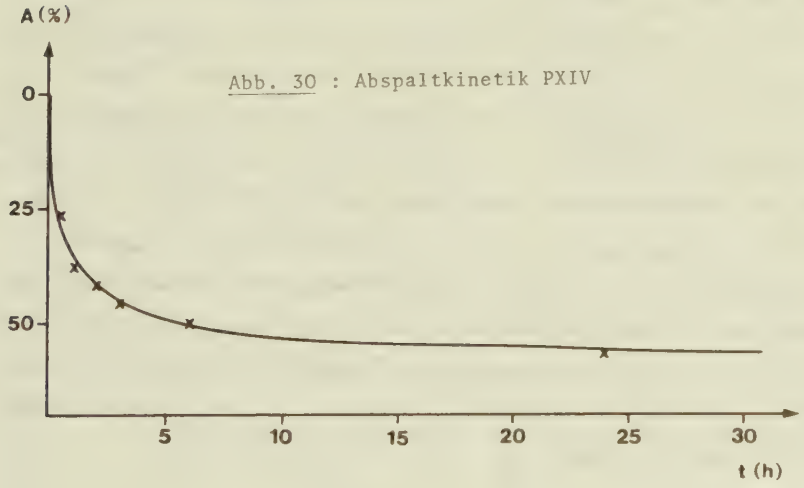
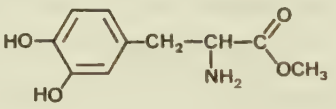


Abb. 30 : Abspaltkinetik PXIV

Die Spezifität der Dopa-Polymere läßt sich, bedingt durch die Reversibilität beider Haftfunktionen, auch durch Racemattrennungen im Batch-Verfahren testen. Dadurch können Informationen erhalten werden, die einen direkten Vergleich der Hohlraumspezifität bei Racemattrennungen und Reaktionen ermöglichen. Mit dem Racemat der Matrize DL-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester 100 bzw. mit dem entsprechenden Hydrochlorid 101 von 100 (Zugabe von Et_3N zur Bildung von 100) wurden Batch-Äquilibrierungen an abgespaltenem PXIV durchgeführt.



100

Die Nachspaltung wurde durch Blindproben berücksichtigt. Reaktionsbedingungen und Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 17 zusammengefaßt. Es wurden jeweils 300 mg abgespaltenes Polymer (48 h Abspaltung) bei RT äquilibriert. Nach den angegebenen Reaktionszeiten wurde filtriert und mit CH_3CN nachgewaschen ($\sphericalangle ee_{Filtrat}$). Die Polymerproben wurden anschließend mit CH_3CN/0.1N HCl 5 h angespalten ($\sphericalangle ee_{Polymer}$). Filtrat und Polymerabspaltung wurden mit internem Standard versehen und gaschromatographisch auf Gehalt und Enantiomerenzusammensetzung untersucht. Als Lösungsmittel für die Äquilibrierungen wurden Gemische von Benzol und Acetonitril eingesetzt, um einen Quellungsgrad zu erzeugen, der den Polymerisationsbedingungen entspricht.

Tabelle 17: Äquilibrierungen mit 100 und 101 an PXIV

Versuch	Rac.	Bel. (%)	Et_3N (µl)	HAc (µl)	H_2O (µl)	Benzol (ml)	CH_3CN (ml)	t (h)	m_F (%)	m_P (%)	ee_F (%)	ee_P (%)	α
PXIV-1	101	24.4	8	1000	100	1.5	3.4	18	80.0	20.0	6.4	25.4	1.91
PXIV-2	101	23.4	8	400	100	2.5	4.4	14	72.5	27.5	8.2	21.6	1.83
PXIV-3a	101	15.0	8	100	100	1.0	2.9	22	32.9	67.1	22.4	11.0	1.97
PXIV-3c[1)]	101	24.4	8	100	100	1.5	3.4	18	32.1	67.9	13.6	6.4	1.49
PXIV-3e[1)]	101	23.4	8	100	100	2.5	4.4	14	29.7	70.3	12.8	5.4	1.44
PXIV-4	100	2.0	-	400	200	2.5	4.5	17	65.6	34.4	11.3	21.6	1.95
PXIV-5	100	2.5	-	200	100	2.5	4.5	17	58.0	42.0	14.2	19.6	1.98

Erläuterungen zu Tab. 17:

Bel.: prozentuale Belegung mit dem Racemat (bezogen auf die Abspaltung = 100%)

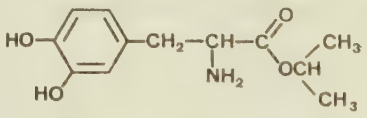
m_F, m_P: Menge der Matrize in Filtrat und Polymerabspaltung

ee_F, ee_P: ee-Werte in Filtrat und Polymerabspaltung

α: Trennfaktor ; 1) : mehrfach verwendete Polymerprobe (in Folge); c = 3.Versuch, e = 5.Versuch

Die bei den Äquilibrierungen erhaltenen α-Werte (1.8-2.0) lagen in einer Größenordnung, die bisher nur an Polymeren mit Phenylmannosid-Matrizen erzielt worden sind[64]. Die Stereoselektivität von PXIV bei Racemattrennungen ist daher in diesem Rahmen als gut zu bewerten. Durch Variation der Äquilibrierungsbedingungen, vor allem durch Wasser- und Säuremenge, ließ sich das Gleichgewicht zwischen Filtrat und Polymer (m_F; m_P) verschieben, was jedoch keinen merkbaren Einfluß auf den Trennfaktor hatte. Bei mehrfacher Verwendung einer Polymerprobe (PXIV-3a, c, e) für Äquilibrierungen wurde eine Erniedrigung der α-Werte beobachtet.

Es war weiterhin interessant, zu untersuchen, inwieweit sich an den Dopa-Polymeren Racemate trennen lassen, die bei gleichen Haftungsmöglichkeiten strukturell von der Matrize abweichen. Für diesen Substratspezifitäts-Test wurden abgespaltene Polymerproben mit DL-3,4-Dihydoxyphenylalaninisopropylester 102 bzw. mit dem entsprechenden Hydrochlorid 103 von 102 äquilibriert.



102

Die Ergebnisse dieser Versuche, die analog zu den allgemeinen bei Tab. 17 beschriebenen Bedingungen durchgeführt wurden, sind in Tabelle 18 wiedergegeben.

Tabelle 18: Äquilibrierungen mit 102 und 103

Versuch	PXIV-6	PXIV-7	PXV-2	PXVII-2
Racemat	103	103	102	103
Belegung (%)	12.4	30.6	64.8	24.4
$Et_3N/HAc/H_2O$ (µl)	10/100/25	20/500/200	-	0/400/20
Lsgm. (ml)	Benzol/CH_3CN 2.5 3.0	CH_3OH 4.0	CH_3OH 4.0	CH_3CN/CH_3OH 4.0 0.5
t (h)	5	16	20	18
m_F/m_P (%)	24.3/75.7	31.3/68.7	89.7/10.3	n.b.
ee_F/ee_P (%)	11.2/ 3.6	9.2/ 4.2	0.83/7.2	0/0
α	1.33	1.31	1.24	1.0

Erläuterungen: siehe Tab. 17

Bei diesen Versuchen (Tab. 18) wurden deutlich niedrigere Trennfaktoren (Faktor ~ 2.5) erhalten als bei den Äquilibrierungen mit 100, was durch den höheren sterischen Anspruch der Isopropylgruppe verursacht wird. Die Hohlräume sind zwar nicht substratspezifisch, da sie auch das falsche Substrat 102 binden, können aber zwischen den Enantiomeren des falschen Substrats nicht optimal differenzieren.

Im Versuch PXV-2 wurde ohne Säurezusatz äquilibriert. Auch unter diesen Bedingungen ist die Azomethinbindung reversibel[174], da freies Racemat über die Aminogruppe an die Azomethinbindung addiert werden kann und auf diese Weise Austausch stattfindet (Abb. 31).

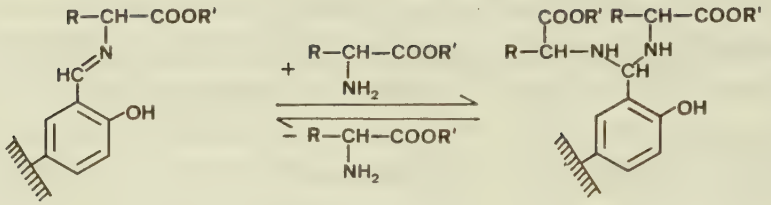


Abb. 31

Dieser Austausch, der auch in vielen Enzymen als Reaktionsschritt auftritt, wurde ebenfalls bei Versuchen beobachtet, in denen abgespaltenes Polymer mit den Racematen 1QQ und 1Q2 irreversibel belegt werden sollte (Tabelle 19).

Tabelle 19: "Belegung" von PXV mit 1QQ und 1Q2 in CH_3CN

Versuch	Racemat	Bel. (%)	t (h)	A (%)	ee (%)
PXV-3	1QQ	300	15	89	10.4
PXV-4	1Q2	300	17	81	5.1

Bel. : prozentuale Belegung mit dem Racemat

A : Vom Polymer aufgenommenes Racemat. Ausbeute und Belegung beziehen sich auf die Polymerabspaltung = 100%

Die relativ hohen Anreicherungen am Polymer lassen sich nur durch eine Austauschreaktion nach Abb. 31 erklären und sind nicht auf irreversible Prozesse zurückzuführen. Dieser Sachverhalt wurde durch einen weiteren Versuch bestätigt, in dem eine mit L-Valinmethylester belegte Polymerprobe mit einer Lösung von DL-3,4-Di-

hydroxyphenylalaninmethylester 100 in CH_3OH äquilibriert wurde. Der L-Valinmethylester wurde zum großen Teil durch 100 verdrängt und konnte im Filtrat nachgewiesen werden.

Die mit 102 belegte Polymerprobe PXV-4 wurde für weitere Untersuchungen verwendet. Durch Zugabe einer schwach sauren Lösung (400 µl HAc, 50 µl H_2O, 2 ml CH_3CN) konnte eine "inverse" Äquilibrierung, d. h. , Gleichgewichtseinstellung an einem bereits mit Racemat belegten Polymer, durchgeführt werden, bei der ein α-Wert von 1.50 erhalten wurde. Versuche, an PXV-4 Retroracemisierungen zu erreichen, d. h. durch Reaktion mit Basen aus dem Racemat bevorzugt das richtige Enantiomer zu bilden, sind in Tabelle 20 zusammengestellt. Dort sind gleichzeitig Versuche zur Racemisierung an nicht abgespaltenen Polymerproben (PXV-5 bis PXV-8) aufgeführt.

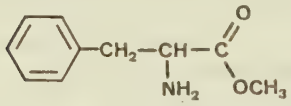
Tabelle 20: Retroracemisierungen an PXV-4 und Racemisierungen an PXV

Versuch	Base	Lsgm.	t (h)	ee (%)
PXV-4-1	Et_3N	CH_3OH	14	4.0
PXV-4-2	DBU	CH_3OH	14	4.0
PXV-4-3	Et_3N	DMF	12	4.2
PXV-4-4	LDA	Benzol	0.5	3.8
PXV-5	Et_3N	CH_3OH	17	94.0
PXV-6	$NaOCH_3$	CH_3OH	17	88.7
PXV-7	KO+	THF	17	95.6
PXV-8	LDA	Benzol	0.4	96.0

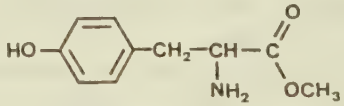
Polymerproben von 80-100 mg mit 30 µl (bzw. 30 mg) Base in 4 ml Lsgm. umgesetzt. Abspaltung mit CH_3CN/0.1N HCl 9:2, 2 h

Die Ergebnisse der Versuche aus Tabelle 20 zeigen, daß weder Retroracemisierungen noch Racemisierungen des Substrats 102 bzw. der Matrize in nennenswertem Umfang auftraten. Wie auch bei PVII festgestellt, ist die Matrize im Hohlraum gegen Racemisierungen relativ inert, was für enantioselektive Synthesen Voraussetzung ist.

Der Zusammenhang zwischen Substrat- und Stereoselektivität bei Äquilibrierungen an Dopa-Polymeren wurde noch unter einem anderen Aspekt untersucht. Fragestellung war dabei, inwieweit Racemate getrennt werden können, die zwar strukturell mit der Matrize sehr verwandt sind, aber nur über eine kovalente Bindung im Hohlraum fixiert werden können. Zu diesem Zweck wurden abgespaltene Polymerproben mit DL-Phenylalaninmethylester 90 und DL-Tyrosinmethylester 104 äquilibriert.



90



104

Parallel dazu wurden unter völlig identischen Bedingungen Äquilibrierungen mit 100 und 102 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind der Tabelle 21 zu entnehmen.
Mit den Racematen 104 und 90 konnten keine Anreicherungen an PXV erzielt werden. Die gleichzeitige kovalente Bindung des Substrats an beide Haftgruppen im Hohlraum ist daher offensichtlich notwendige Voraussetzung für eine Racemattrennung.

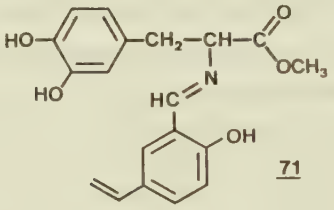
Tabelle 21: Äquilibrierungen an PXV zur Untersuchung der Substratspezifität

Versuch	Racemat		α
PXV-9	DL-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester	100	1.64
PXV-10	DL-3,4-Dihydroxyphenylalaninisopropylester	102	1.25
PXV-11	DL-Tyrosinmethylester	104	1.00
PXV-12	DL-Phenylalaninmethylester	90	1.00

Äquilibrierungsbedingungen für alle Versuche:
200 mg Polymer; Belegung: 85%; Lsgm.: Benzol (1 ml)/CH_3CN (3 ml); 500 µl HAc/10 µl H_2O/10 µl Et_3N; 13 h bei RT.

Auch die bei 104 erwartete Wasserstoffbrücke zur Boronsäure-Haftgruppe führt nicht zu spezifischen Effekten. Durch diese Versuchsreihe konnte erstmalig ein indirekter Beweis für die Kooparativität zweier Haftgruppen im Hohlraum eines enzymanalogen Polymers erbracht werden. Die Möglichkeit, daß die hohen α-Werte bei Verwendung von 100 nur durch kovalente Bindung an die Boronsäure erzielt werden, kann man ausschließen, da sich hierdurch die großen Unterschiede der Trennfaktoren bei Äquilibrierungen mit 100 und 102 nicht erklären lassen. Diese Differenzen beruhen möglicherweise sogar darauf, daß durch die sterisch anspruchsvollere Isopropylgruppe eine Kooparativität beider Haftgruppen nicht mehr in allen Hohlräumen gewährleistet ist. Versuche zur Racemattrennung von DL-Adrenalin und DL-Noradrenalin, die in diesem Zusammenhang interessant sind, wurden nicht durchgeführt, da die Enantiomere dieser Verbindungen analytisch nicht ausreichend getrennt werden konnten.

Ein Polymer mit dem chiralen Monomer 71 sollte in diesem Rahmen noch klären, ob durch Wechselwirkungen der phenolischen OH-Gruppen mit dem Polymergerüst prägende Effekte bewirkt werden können.



71

Das Polymer PXVIII (0.82% 71, 49.3% EGDMA, 49.3% Inert) wurde nach Abspaltung der Matrize mit 101 unter Bedingungen äquilibriert, die den Versuchen PXIV-1 und PXIV-3a (Tab. 17) entsprachen. Es wurden Trennfaktoren von 1.05 und 1.07 erhalten. Im Vergleich zu PIII (α = 1.010) wird damit eine etwas höhere Spezifität gefunden, was auf ein stärker prägendes Moment bei 71 schließen läßt. Dieser Effekt ist aber sicherlich nicht für die Höhe der Trennfaktoren bei den Polymeren mit 73 relevant.

Reaktionen an Polymeren mit 73 als Matrize

Für die Durchführung von Reaktionen an den Dopa-Polymeren wurde zunächst versucht, ein entsprechendes elektrophiles Reagenz zu synthetisieren, das mit dem Glycin-Fragment am Polymer zur Matrize reagieren kann (Abb. 32).

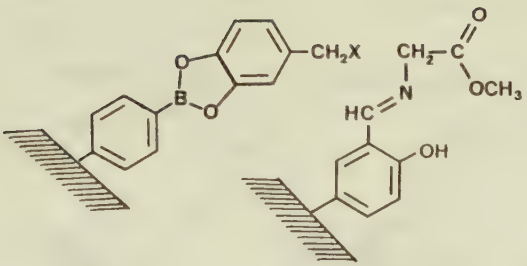
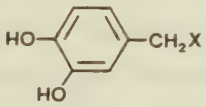


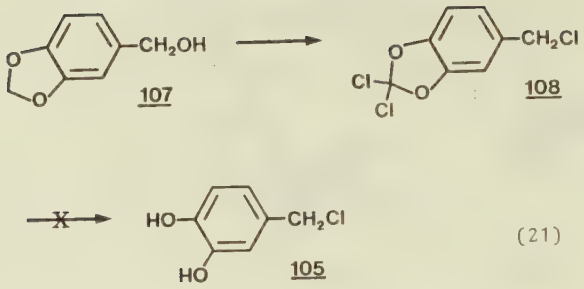
Abb. 32

Für diesen Zweck sollten sich 3.4-Dihydroxybenzylchlorid 105 bzw. 3,4-Dihydroxybenzylbromid 106 eignen.



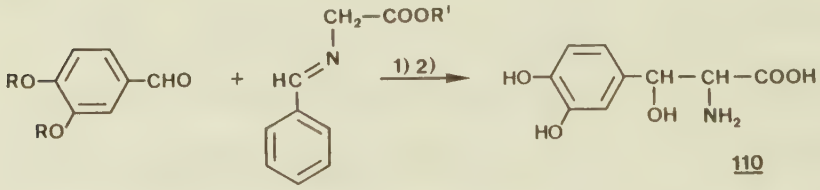
X = Cl : 105
Br : 106

Die Verbindungen 105 und 106 sind, wie aus der Literatur bekannt[128], präparativ nicht zugänglich, da sie spontan weiterreagieren. C-Alkylierungen von Aryliden-Glycinestern konnten bislang nur mit Derivaten von 105 und 106 realisiert werden, in denen die phenolischen OH-Gruppen geschützt sind[77]. Versuche zur Darstellung von 105 durch Umsetzung von Piperonylalkohol 107 mit $SOCl_2$ oder PCl_5 und anschließender Hydrolyse von 108 nach analogen Vorschriften[198] für 3,4-Dihydroxybenzaldehyd 109 führten zu keinem Erfolg (21).



(21)

Als alternativer Weg zu enantioselektiven Synthesen an den Dopa-Polymeren bietet sich die Erlenmeyer-Frühstück-Reaktion[154] an. Geschützte Derivate des 3,4-Dihydroxybenzaldehyds 109 werden dabei mit Aryliden-Glycinester zu 3,4-Dihydroxyphenylserin (Dops) 110 umgesetzt[155] (22).



1) Reaktion 2) Schutzgruppen-Abspaltung (22)

110 ist strukturell der Matrize ähnlich und 109 ist kommerziell erhältlich und unter inerten Bedingungen stabil.
Es wurde versucht, die abgespaltenen Dopa-Polymere nacheinander mit Glycinmethylester 33 und 3,4-Dihydroxybenzaldehyd 109 zu belegen,

wodurch im Hohlraum die in Abb. 33 wiedergegebene Anordnung erzielt werden sollte.

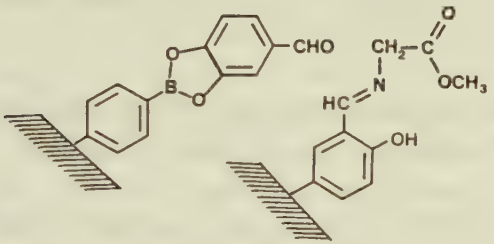


Abb. 33

Die Belegung mit 33 wurde in CH_3CN durchgeführt. Anschließend wurde mit CH_3OH/H_2O (9:1) nachgewaschen, da 33 offenbar auch mit der Boronsäuregruppe reagiert, was durch die hohe Glycinausbeute bei Versuch PXVI-2 nahegelegt wird. Die Ergebnisse der Versuche sind in Tabelle 22 zusammengestellt.

Tabelle 22: Belegung der Dopa-Polymere mit 33

Versuch	PXVI-2[1)]	PXVI-3	PXIV-8	PXVII-3
A (%)	134	86	93	75

1) : Polymerprobe nicht mit CH_3OH/H_2O nachbehandelt

A : prozentuale Ausbeute an Glycin, bezogen auf die maximal aufnehmbare Glycinmenge = 100% der abgespaltenen Polymere

Die so präparierten Proben wurden mit 3,4-Dihydroxybenzaldehyd 109 kontinuierlich in CH_3CN belegt. Dabei wurden Ausbeuten von 30-38% erhalten, was nach Abspaltung mit CH_3OH/H_2O durch Aufnahme des UV-Spektrums (Blindproben) quantitativ bestimmt wurde. Abspaltung von 33 trat dabei nicht auf.

Mit 33 und 109 belegte Polymerproben wurden unter Bedingungen umgesetzt, die zur Bildung von 110 führen sollten. Die Versuche sind in Tabelle 23 wiedergegeben. Es wurden jeweils 50 mg Polymer in 3 ml Lösungsmittel mit der entsprechenden Base versetzt (RT). Nach Abbruch der Reaktion wurde abgespalten (CH_3CN/0.1N HCl; 9:2; 5 h) und nach Zugabe eines internen Standards für Glycin derivatisiert.

Tabelle 23: Versuche zur Darstellung von 3,4-Dihydroxyphenylserinmethylester 110 an mit 33 und 109 belegten Polymerproben (PXVI-3 und PXIV-8)

Versuch	Base/Äquiv.	Lsgm.	t (h)	A_{Gly}(%)	A 110 (%)
PXVI-4	Et_3N/10	CH_3OH	5	69	0
PXVI-5	Et_3N/5	DMF	12	62	Spuren
PXVI-6	DBU/5	DMF	8	75	0
PXVI-7	$NaOCH_3$/5	CH_3OH	12	51	Spuren
PXIV-9	$NaOCH_3$/1	CH_3OH	10	55	Spuren
PXIV-10	$NaOCH_3$/2	CH_3OH	1	79	0
PXIV-11	Et_3N/3	DMF	1	84	0

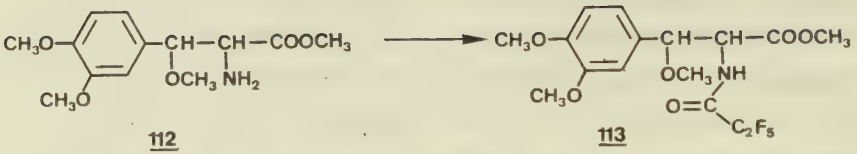
Äquiv. : Äquivalente an Base bezogen auf das eingelagerte Glycin

A_{Gly} : Ausbeute an Glycin bezogen auf die Wiederbelegung (Tab. 22)

Bei diesen Versuchen ließ sich das erwartete Reaktionsprodukt allenfalls in Spuren nachweisen, so daß die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht möglich war. Die Ausbeute an Glycin war in allen Fällen deutlich geringer als bei den Proben PXIV-8 und PXVI-3 die nach Belegung mit 109 zu den Reaktionen eingesetzt wurden. Daraus kann man schließen, daß die Reaktion zu 110 zwar stattfindet,das Reaktionsprodukt 110 aber anschließend im Verlauf des Abspaltungs- oder Derivatisierungsverfahrens zersetzt wird.

Diese Vermutung wurde bestätigt, da sich herausstellte, daß DL-threo-3,4-Dihydroxyphenylserin 111 unter den üblichen Derivatisierungsbedingungen nicht stabil ist. Nur bei Einsatz großer Mengen 111 zur Derivatisierung konnten die Enantiomere im GC noch nachgewiesen werden. Bei der Derivatisierung wird 111 möglicherweise durch Kondensationsreaktionen in ein polymeres Produkt überführt , was auch mit den Beobachtungen übereinstimmt, daß sich in der derivatisierten Lösung immer größere Mengen eines unlöslichen und gequollenen Feststoffs befanden. Zahlreiche Versuche, durch Variation des Derivatisierungsverfahrens (T, t, Menge an Reagenz) diese Reaktionen zu unterdrücken, verliefen ohne Erfolg.

Alternativ wurde versucht, 111 durch Umsetzung mit Diazomethan in das Derivat 112 zu überführen und dieses mit Perfluorpropionsäureanhydrid 113 zu acylieren (23).



112 113

(23)

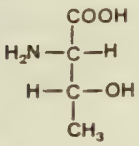
Bei der gaschromatographischen Analyse von 112 und 113 wurden viele Nebenprodukte gefunden. Das Hauptprodukt 113 konnte in beiden Fällen nicht in die Enantiomeren getrennt werden. Weitere Versuche zur enantioselektiven Synthese von 110 an mit 33 und 109 belegten Dopa-Polymeren wurden daher nicht durchgeführt.

Wie bei PVII bereits diskutiert, läßt sich die chirale Information der Hohlräume auch für Synthesen ausnutzen, die nicht zur Matrize oder damit verwandten Verbindungen führen. Daher wurden an den Dopa-Polymeren auch Reaktionen untersucht, bei denen das elektrophile Reagenz nicht kovalent im Hohlraum gebunden ist. Reaktionen von mit Glycinmethylester 33 belegten Polymeren (Tab. 22) mit Acetaldehyd 114 zu Threonin 115 bzw. allo-Threonin 116 führten dabei zu überraschend hohen Enantiomerenüberschüssen. Diese Aldolreaktion wurde deshalb weiter untersucht. Im Monomeren konnten durch Umsetzung von N-Salicyliden-glycinmethylester 12 mit Acetaldehyd 114 gute Ausbeuten erzielt werden, wie aus Tabelle 24 zu entnehmen ist.

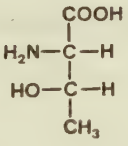
Tabelle 24: Umsetzungen von 12 mit Acetaldehyd 114

Base	Lsgm.	t (h)	A (%)	Threo/Allo
$NaOCH_3$	CH_3OH	17	92.8	1,1
Et_3N	CH_3OH	17	96.7	0.4

Die Reaktionen an mit 33 belegten Polymeren (Tab. 22) sind in Tabelle 25 wiedergegeben.
Bei allen Reaktionen in Tab. 25 wurden bevorzugt die Produkte mit S-Konfiguration am α-C-Atom gebildet, d. h. L-Threonin (R,S) 117 und L-allo-Threonin (S,S) 118.

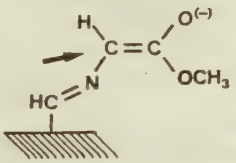


117



118

Das prochirale Glycin-Enolat 119 wird daher bevorzugt von der Si-Seite her angegriffen.



119

Tabelle 25: Reaktionen von mit 33 belegten Polymeren mit 114 .

Reaktion	Var.	Base[1] (µl)	Lsgm.	114 (%)	t (h)	A (%)	Threo/Allo	ee_{Threo}	ee_{Allo}
PXVI-8	B	$NaOCH_3$/ 1	CH_3OH	0.002	17	58	0.5	1.2	1.9
PXVI-9	B	$NaOCH_3$/10	CH_3OH	0.5	17	92	0.5	2.8	1.0
PXVI-10	A	Et_3N /25	DMF	0.5	15	54	0.6	7.4	4.5
PXIV-12	B	Et_3N /60	DMF	0.8	14	56	0.5	6.3	3.8
PXIV-13[2]	C	Et_3N /80	DMF	0.1	0.5	16	0.5	7.8	2.4
PXVII-4	B	Et_3N /80	DMF	0.5	18	93	0.3	0.4	0.3
PXIV-14	B	DBU /50	DMF	0.5	17	92	0.6	6.2	6.6
PXVI-11	A	DBU /30	CH_3OH	0.5	18	87	0.4	3.3	8.8
PXVI-12	A	Et_3N /50	CH_3OH	0.4	16	69	0.5	5.8	4.7

Erläuterungen zu Tab. 25:

A : Simultane Zugabe der Reagenzien

B : 1.) Base (2 min) 2.) Aldehyd

C : 1.) Aldehyd (2 min) 2.) Base

Threo/Allo : Quotient aus Threonin und allo-Threonin

1) bei $NaOCH_3$ (mg)

2) Versuch im Ultraschallbad

Var.: Variante

Alle Versuche wurden mit 100 mg Polymer in 5 ml Lsgm. bei RT durchgeführt.

Setzt man bei 119 eine durch die Polymerumgebung eingeschränkte Drehbarkeit voraus, so befindet sich im Hohlraum auf dieser Seite (Si) auch die Boronsäure-Haftgruppe. Dies ist offenbar von Bedeutung, da bei den Reaktionen an Polymeren mit Einfachhaftung des Glycin-Fragments wie PIII und PVII-27 bis PVII-29 (Tab. 14) weitaus geringere ee-Werte (1-1.5) erhalten wurden.
Die höchsten ee-Werte (Tab. 25) wurden mit Et_3N und DBU in DMF erzielt (ee = 6-8%). Bei den Versuchen PXVI-8 und PXVI-9 mit $NaOCH_3/CH_3OH$ wurden lediglich ee-Werte von 1-2.8% gefunden, was von der Größenordnung her eher den Ergebnissen bei PIII und PVII entspricht. Darauf basierend läßt sich für die Reaktion mit Et_3N und DBU ein Mechanismus postulieren, bei dem im Übergangszustand oder in einem vorgelagerten Reaktionsschritt die Carbonylgruppe des Acetaldehyds an die Boronsäure koordiniert ist, wie in Abb. 34 schematisch dargestellt.

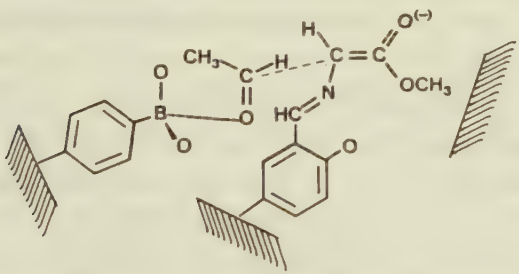


Abb. 34

Derartige Koordinationen zwischen Boronsäuren und Carbonylverbindung zu tetraedrischen Addukten sind schon häufiger formuliert worden[196] . Bei Reaktionen in $NaOCH_3/CH_3OH$ liegt die Boronsäure vermutlich in Form des stabilen Boronats im Hohlraum vor und ist damit koordinativ gesättigt (Abb. 35)

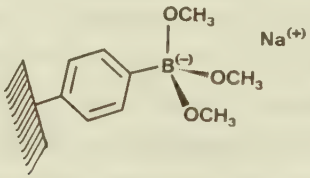


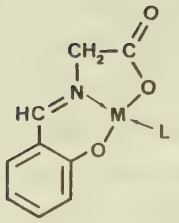
Abb. 35

Eine Adduktbildung und Ausrichtung des Aldehyds auf die Si-Seite des Enolats ist dann nicht möglich.

Diese Hypothese und die Geometrie des in Abb. 34 dargestellten Übergangszustand ist natürlich nicht beweisbar. Es muß vor allem berücksichtigt werden, daß die Hohlräume unterschiedlich strukturiert sind und daher auch verschiedene Mechanismen für die enantioselektive oder unspezifische Bildung der Reaktionsprodukte in Frage kommen können. Es kann auch nicht geklärt werden, warum die ee-Werte für allo-Threonin niedriger liegen als bei Threonin. Bei der Bildung von allo-Threonin müßte in Abb. 34 die Re-Seite des Acetaldehyds dem Enolat zugewendet sein (unlike-Topizität). Cyclische Übergangszustände nach Zimmermann-Traxler[197] , in denen sterische Faktoren analysiert werden können, sind in dem vorliegenden komplizierten Reaktionsraum nicht formulierbar.

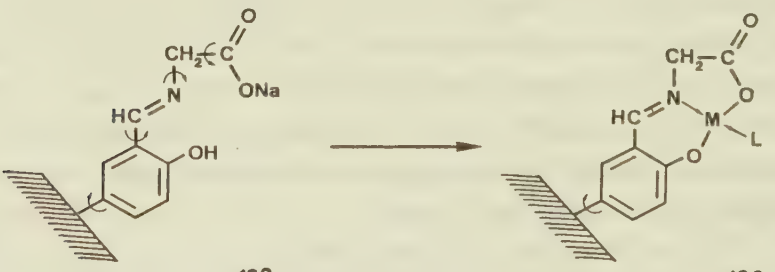
Ein interessanter Aspekt ist auch, inwieweit die Reaktion über Retro-Aldol thermodynamisch kontrolliert ist. Dies könnte nämlich zur Folge haben, daß unter Gleichgewichtsbedingungen bevorzugt dasjenige Produkt gebildet wird, das die optimaleren Wechselwirkungen im Hohlraum hat. In diesem Fall müßten aber auch Äquilibrierungen des Polymers mit dem Racemat des Reaktionsprodukts zu guten Ergebnissen führen. Bei entsprechenden Äquilibrierungsversuchen an PXIV mit DL-Threoninmethylester 120 wurden jedoch nur Trennfaktoren von 1.06 und 1.08 erhalten (analog PXIV-2, Tab. 17). Daher kann eine durch das Reaktionsprodukt induzierte Enantioselektivität bei den Reaktionen ausgeschlossen werden.
Offenbar ist die Enantioselektivität bei den Reaktionen stark von der Polymerstruktur abhängig. An einem DVB-Polymer konnten nur sehr geringe ee-Werte erhalten werden (PXVII-4). Diese Beobachtung stimmt mit anderen Untersuchungen[62,63] in unserem Arbeitskreis überein. Bei den EGDMA-Polymeren kann möglicherweise auch ein "Kronenether-Effekt" des Polymergerüsts diskutiert werden, der im Übergangszustand zum Tragen kommt.

Die Resultate aus Tabelle 25 rechtfertigten eine weitere Optimierung der Reaktion. Dazu wurde versucht, das Glycin-Fragment im Hohlraum durch Einschränkung von Rotations-Freiheitsgraden besser zu fixieren. Dieses sollte durch Komplexe wie 121 realisiert werden können, die im Monomeren gut untersucht sind und sich für Aldolreaktionen eignen[92-95].



121

Zu diesem Zweck wurden abgespaltene Polymerproben mit Natriumglycinat 92 belegt und anschließend mit Kupfer- oder Nickelacetat umgesetzt (Abb. 36).



122 123

Abb. 36

In 123 liegt damit das Glycin-Fragment zweifach fixiert vor. Die Pfeile in Abb. 36 verdeutlichen die Einschränkung der Rotationsmöglichkeiten beim Übergang von 122 nach 123, wobei Einschränkungen durch die polymere Umgebung - wie sie auch bei 122 vorliegen können - nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse der Belegungsversuche wiedergegeben. Die Bildung der Komplexe konnte auch optisch deutlich durch Verfärbung der Polymere indiziert werden.

Tabelle 26: Belegung von PXVI und PXVII mit Glycin-Komplexen

Versuch	Reagenz I	Reagenz II	A_{Glycin}(%)
PXVI-13	92	$Cu(CH_3COO)_2$ H_2O	48.4
PXVI-14	92	$Ni(CH_3COO)_2$ $4H_2O$	48.3
PXVII-5	92	$Cu(CH_3COO)_2$ H_2O	43.8
PXVII-6	92	$Ni(CH_3COO)_2$ $4H_2O$	43.1

Die Polymere PXV-13 und PXVII-5 wurden mit Acetaldehyd 114 umgesetzt. Reaktionsbedingungen und Ergebnisse sind in Tabelle 27 zusammengestellt.

Die bei den Versuchen erzielten ee-Werte der Reaktionsprodukte sind erstaunlich hoch. Als Maximum wurden mit DBU als Base ee-Werte von 32.5% und 31.6% für Threonin erhalten. Enantiomerenüberschüsse dieser Größenordnung sind auch für präparative Zwecke interessant. Die bei den mit 33 belegten Polymeren (Tab. 25) beobachteten Tendenzen finden sich bestätigt. Mit $NaOCH_3/CH_3OH$ wurden nur geringere ee-Werte erhalten und der Enantiomerenüberschuß bei allo-Threonin war durchweg niedriger als bei Threonin. Versuche mit DVB-Polymeren (PXVII-7, PXVII-8) ergaben ebenfalls nur schlechte Resultate (ee = 0.7-2.1).

Tabelle 27: Umsetzung von mit Glycin-Kupferkomplex belegten Polymeren mit Acetaldehyd 114

Reaktion	Var.	Base[1] (µl)	Lsgm.	114 (ml)	t (h)	A (%)	Threo/Allo	ee_{Threo}	ee_{Allo}
PXVI-15	A	Et_3N / 10	DMF	0.1	0.5	0	-	-	-
PXVI-16	A	Et_3N /100	DMF	0.3	14	9	0.9	20.8	11.0
PXVI-17[2]	C	Et_3N /100	DMF	0.1	0.5	1	n.b.	11.4	n.b.
PXVI-18	B	Et_3N /100	CH_3OH	0.5	18	22	0.7	11.4	2.5
PXVII-7	B	Et_3N /100	DMF	0.5	18	23	0.8	0.7	2.1
PXVII-8	B	Et_3N /100	CH_3OH	0.4	14	26	0.7	1.5	1.8
PXVI-19	B	DBU /100	DMF	0.5	18	34	0.9	32.5	10.4
PXVI-20	B	DBU /100	DMF	0.5	17	36	0.9	31.6	10.9
PXVI-21	B	$NaOCH_3$/ 10	CH_3OH	0.5	17	89	0.5	1.2	0.4
PXVI-22	A	$NaOCH_3$/ 8	CH_3OH	0.3	15	85	0.5	1.4	0.7
PXVI-23[3]	B	$NaOCH_3$/ 10	CH_3OH	0.5	3	0	-	-	-

1) bei $NaOCH_3$ = mg 2) Versuche im Ultraschallbad 3) Umsetzung bei $-70^{o}C$

weitere Erläuterungen siehe Tab. 25, Seite 128 Var.: Variante

Die strengere Fixierung des Glycin-Fragments steigert offensichtlich die Enantioselektivität der Reaktion erheblich, obwohl der Reaktionsraum für dieses Substrat nicht geprägt ist. Versuche an mit Glycin-Nickelkomplexen belegten Polymerproben (PXVI-14, PXVII-6; Tab. 26) bestätigten diese Ergebnisse. Die Reaktionen dieser Polymere mit Acetaldehyd 114 sind in Tabelle 28 wiedergegeben.

Tabelle 28: Reaktionen an mit Glycin-Nickelkomplexen belegten Polymerproben mit Acetaldehyd 114

Reaktion	Bedingungen[1)]	A (%)	Threo/Allo	ee_{Threo}	ee_{Allo}
PXVI-24	PXVI-9	10	0.6	35.8	13.4
PXVI-25	PXVI-16	9	0.8	13.5	4.2
PXVII-9	PXVII-8	12	0.4	2.2	1.4

1) analoge Bedingungen; Tab. 27, Seite
weitere Erläuterungen siehe Tab. 25

Die Ergebnisse dieser Reaktionen stimmen mit denen an mit Glycin-Kupferkomplexen belegten Polymeren (Tab. 27) gut überein. Ein ee-Wert von 35.8% am Polymer konnte bei Äquilibrierungen mit DL-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester 100 nicht erreicht werden (Tab. 17), was die bereits diskutierte Diskrepanz zwischen Racemattrennung und Reaktion noch einmal verdeutlicht.

Es wurde weiterhin untersucht, ob sich die hohen Enantioselektivitäten auch in Reaktionen mit anderen Aldehyden erreichen lassen. Mit Glycinmethylester 33 und Glycin-Komplexen belegte Polymere wurden dazu mit verschiedenen Aldehyden unter Bedingungen umgesetzt,

Tabelle 29: Reaktionen mit diversen Aldehyden

Reaktion	Gly-Frag.	Aldehyd	Bedingungen	A (%)[1]	Threo/Allo[1]	ee_{Threo}	ee_{Allo}
PXVI-26	$GlyOCH_3$	Propionaldehyd	PXIV-14	81	0.6	0.7	1.1
PXVI-27	GlyCu	"	PXIII-16	9	1.0	3.1	0
PXVI-28	GlyNi	"	PXVI-16	7	0.4	4.3	0.6
PXVI-29	$GlyOCH_3$	Valeraldehyd	PXIV-14	70	0.8	1.6 D	6.2 D
PXVI-30	$GlyOCH_3$	iso-Valeraldehyd	PXIV-14	62	0.4	1.2 D	4.0 D
PXVI-31	$GlyOCH_3$	Isobutyraldehyd	PXIV-14	78	0.7	3.0 D	8.5 D
PXVI-32	$GlyOCH_3$	Benzaldehyd	PXIV-13	16	0.6	1.2	0
PXVI-33	$GlyOCH_3$	"	PXVI-9	44	0.3	0	0
PXVII-10	$GlyOCH_3$	"	PXVI-10	31	2.0	0	0

Erläuterungen zu Tab. 29:

Gly-Frag.: $GlyOCH_3$ = 33 ; GlyCu u. GlyNi siehe Abb. 36 und Tab. 26

Bedingungen: entsprechen den angegebenen Versuchen (Tab. 25, Tab. 27)

1) : nicht intern standardisiert

weitere Erläuterungen siehe Tab. 25

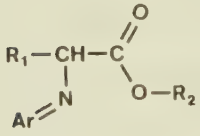
die denen in Tabelle 25 und 27 entsprechen. Diese Reaktionen sind in Tabelle 29 zusammengestellt.

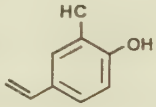
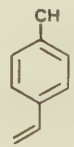
Die ee-Werte der bei diesen Versuchen erhaltenen Reaktionsprodukte waren wesentlich niedriger als bei den entsprechenden Reaktionen mit Acetaldehyd. Schon mit Propionaldehyd ließen sich bei Reaktionen an mit Glycin-Komplexen belegten Polymeren (PXVI-27, PXVI-28) nur noch Enantiomerenüberschüsse von 3-4% (Threo-Form) erzielen, während bei dem entsprechenden Versuch mit Acetaldehyd (PXVI-16) ein ee-Wert von 20.8% gefunden wurde. Die Reaktionen mit Benzaldehyd zu Phenylserin waren unspezifisch. Offensichtlich haben die vom Aldehyd ausgehenden sterischen Faktoren einen gravierenden Einfluß auf die Enantioselektivität der Reaktion. Bei den Versuchen PXVI-29 bis PXVI-31 mit Valeraldehyd, iso-Valeraldehyd und Isobutyraldehyd wurden sogar die D-Enantiomere von Allo- und Threo-Form im Überschuß gebildet. Es wird also bevorzugt die Re-Seite des Enolats in Abb. 34 angegriffen. Möglicherweise ist hier die formulierte Adduktbildung mit der Boronsäure aus sterischen Gründen ungünstig, so daß die Boronsäuregruppe letztlich die Si-Seite des Enolats abschirmt.

Zusammenfassend läßt sich daher sagen, daß die Hohlräume der Dopa-Polymere zur chiralen Induktion einer "fremden" Reaktion effektiv genutzt werden können. Der Hohlraum kann aber nicht als allgemein chiral induzierender Reaktionsraum verwendet werden, da sich gute Ergebnisse nur unter bestimmten Bedingungen mit einem einzigen Substrat erzielen ließen.

III. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Konzepte zur Durchführung von enantioselektiven Synthesen an chiral geprägten Polymeren entwickelt und realisiert. Zur Prägung der Polymere wurden die Aminosäuren L-Phenylalanin, L-Glutaminsäure und L-3,4-Dihydroxyphenylalanin als Matrizen eingesetzt. Es konnten eine Reihe polymerisierbarer Aryliden-Aminosäureester und deren Vorstufen, sowie einige polymerisierbare Haftgruppen erstmalig synthetisiert werden. Im wesentlichen wurden die folgenden Verbindungen dargestellt und untersucht:

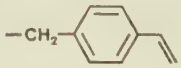


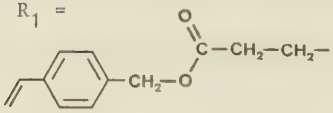
Ar = 


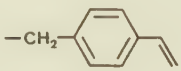
a) R_1 = H , R_2 = C_6H_5-CH_2

b) R_1 = C_6H_5-CH_2 , R_2 = CH_3

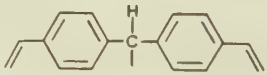
c) R_1 = C_6H_5-CH_2 ,

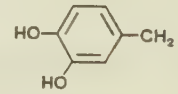
R_2 = 

d) R_1 = 

R_2 = 

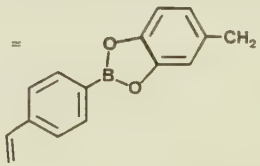
e) R_1 = C_6H_5-CH_2

R_2 = 

f) R_1 = 

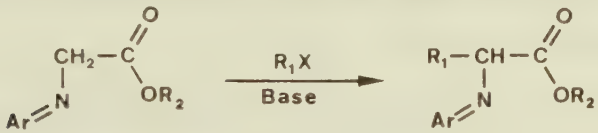
R_2 = CH_3

g) R_2 = CH_3

R_1 = 

Diese Monomere wurden unter stark vernetzenden Bedingungen, die zu makroporösen Polymeren führen, polymerisiert. In umfangreichen Untersuchungen konnten geeignete Abspaltbedingungen für die Aminosäure-Matrizen gefunden werden, die racemisierungsfrei verliefen und den Erhalt der Haftgruppenaktivität in den Hohlräumen der Polymere gewährleisteten. Über 4-Vinylbenzylester gehaftete Matrizen (c, d) ließen sich nicht in ausreichender Menge aus den Polymeren abspalten.

Die abgespaltenen Polymere konnten mit entsprechenden Glycin-Fragmenten wiederbelegt werden. Durch Umsetzungen mit elektrophilen Reagenzien wurden dann die ursprünglichen Matrizen oder strukturell verwandte Verbindungen in den Hohlräumen der Polymere dargestellt.



Diese C-C-Verknüpfungen wurden über C-Alkylierungen und Aldolreaktionen erreicht. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnten bei den Umsetzungen überwiegend gute Ausbeuten erzielt werden. Die Induktion der chiralen Hohlräume führte in fast allen Fällen zu Enantiomerenüberschüssen (ee) im Reaktionsprodukt, wobei das L-Enantiomer bevorzugt gebildet wurde. Die Größenordnung der ee-Werte war von den verwendeten chiralen Monomeren abhängig. An Polymeren mit einfach gehafteten Matrizen (b) ließen sich nur kleine Effekte (ee ~ 1%) erzielen.

C-Alkylierungen an Polymeren mit mehrfach gehafteten Matrizen (e) führten zu ee-Werten von 6-9%. Durch zahlreiche Untersuchungen wurde sichergestellt, daß die Reaktionsprodukte in den Hohlräumen gegen Weiterreaktion und Racemisierung relativ inert sind.

Die Induktion der Hohlräume ließ sich auch für Synthesen ausnutzen, die nicht zur Matrize als Reaktionsprodukt führten. Bei Reaktionen an Polymeren mit L-3,4-Dihydroxyphenylalanin-Matrizen (g) konnten durch Aldolreaktionen Threonin und allo-Threonin mit ee-Werten von 4-35% dargestellt werden. Diese Effekte waren deutlich von den Reaktionsbedingungen und der Art des eingelagerten Glycin-Fragments abhängig. Sie konnten mechanistisch über eine Adduktbildung zwischen Aldehyd und Boronsäure im Übergangszustand erklärt werden. Es ließen sich auf diese Weise erstmalig enantioselektive Synthesen an chiral geprägten Polymeren mit relevanten Enantiomerenüberschüssen durchführen.

Die Spezifität der Polymere wurde auch durch Versuche zur Racemattrennung untersucht. An Polymeren mit (g) als Matrize wurden Trennfaktoren von α = 1.9-2.0 gefunden. Strukturell ähnliche Aminosäuren, die keine kovalente Bindung zur Boronsäure ausbilden konnten, ließen sich an diesen Polymeren nicht trennen. Damit konnte erstmals ein Beweis für die Kooperativität von Haftgruppen in chiralen Hohlräumen erbracht werden.

IV. Experimenteller Teil

1. Apparatives

Schmelzpunktbestimmung	: Schmelzpunktapparat 510 der Fa. Büchi
NMR-Spektroskopie	: ^{1}H: EM 390 Varian TMS als interner Standard ^{13}C: Varian XL 100 TMS als interner Standard ^{1}H-Breitbandentkoppelt
UV-Spektroskopie	: Perkin-Elmer Typ 554
Drehwertbestimmung	: Polarimeter Perkin-Elmer Typ 241; thermostatisierte 1 dm-Zelle
Gaschromatographie	: 5840 AC, Hewlett-Packard
Kapillar-Gaschromatographie	: Fractovap 4160, Carlo Erba Strumentazione; Integrator B 390 A Hewlett-Packard
Dünnschichtchromatographie	: Fertigplatten: Kieselgel 60 F 254 (Merck)
Säulenchromatographie	: Kieselgel 60 (0.063-0.200 mm, Merck)
Flash-Chromatographie	: Kieselgel 30-60 µm (Baker)
spezifische Oberfläche	: Areameter II (Ströhlein)
Elementaranalysen	: Pharmazeutisches Institut der Universität Düsseldorf

2. Lösungsmittel und Ausgangssubstanzen

Lösungsmittel

Benzol (Merck, p.A.) wurde im Durchfluß in Säulen über Molekularsieb 4 Å getrocknet und aufbewahrt. Ebenso wurden CH_3CN (Aldrich, p.A.; Molekularsieb 3 Å) und DMF (Janssen, p.A.; Molekularsieb 4 Å) getrocknet und aufbewahrt.
Toluol, THF und Methanol wurden über Natrium getrocknet und nach Abdestillieren über Molekularsieb 3 Å gelagert.
Kohlenwasserstoffe und chlorierte Kohlenwasserstoffe wurden über Phosphorpentoxid in einer Umlaufapparatur getrocknet und über Molekularsieb aufbewahrt.

Ausgangssubstanzen

EGA	: 3,4-Dihydroxybenzaldehyd,DCC
Janssen	: 3,4-Dihydroxyphenylalanin, L-allo-Threonin, o-Nitrophenylsulfenylchlorid, Piperonylalkohol
Merck	: Trifluoressigsäureanhydrid, Glycin, DL-Phenylalanin
Roth	: L-Phenylalanin
Sigma	: DL-threo-Phenylserin, DL-threo-3,4-Dihydroxyphenylserin , DL-α-Methylphenylalanin
Fluka	: DL-Threonin, DL-Glutaminsäure, 4-Methylbenzylbromid EGDMA
Riedel-de Haen	: Perfluorpropionsäureanhydrid, TMG, DVB 70%
Aldrich	: L-Valin, DMAP, DBU
Serva	: DL-Tyrosin, L-Asparaginsäure

3. Synthese der Haftgruppen

p-Chlorstyrol 15

Die Darstellung erfolgte ausgehend von p-Dichlorbenzol über eine Grignard-Reaktion[199] oder vorzugsweise durch eine Wittig-Reaktion[62] ausgehend von p-Chlorbenzylchlorid.

Tris-p-vinylphenylboroxin 72

72 wurde aus 15 über eine Grignard-Reaktion[126] nach einer Variante von W. Vesper[200] hergestellt.

4-Vinylbenzylchlorid 17

17[115] wurde nach einer Arbeitsvorschrift von I. Schulze[201] synthetisiert. Nach der Chlormethylierung mußte sorgfältig umkristallisiert werden, um isomere Produkte abzutrennen.

4-Vinylbenzaldehyd 13

13 wurde nach Dale[103] durch eine Grignard-Reaktion von 15 mit DMF erhalten. Die Herstellung der Grignard-Verbindung erfolgte analog zu 72.

5-Vinylsalicylaldehyd 14

14 wurde durch Modifizierung einer Vorschrift von Akelah[104] hergestellt.

77.9 g (0.18 mol) 3-Formyl-4-hydroxybenzyl(triphenylphosphonium) chlorid[104] wurden in 600 ml wäßrigem Formaldehyd und 200 ml CH_3OH

gelöst. Bei 40°C wurden 200 ml 10N-NaOH Lösung über einen Zeitraum von 1.5 h zugetropft. Danach wurde noch 4 h bei 40°C gerührt und wie beschrieben[104] aufgearbeitet.

Ohne Zusatz von CH_3OH fiel bei Zugabe der NaOH ein gelber Feststoff im Reaktionsgemisch aus, der ^{1}H-NMR-spektroskopisch als ein phosphorhaltiges Derivat (möglicherweise das Ylid) identifiziert wurde. Die Ausbeuten lagen dann bei 3-8%. Zur Reindarstellung mußte 14 über eine Fischer-Spaltrohrkolonne destilliert werden. Im Vorlauf ging dabei eine farblose Flüssigkeit über, die als 5-Methylsalicylaldehyd identifiziert werden konnte. Die Destillation wurde nur mit kleineren Mengen Rohprodukt durchgeführt (ca. 10 g), da so Ausbeuteverluste durch Polymerisation vermieden werden konnten. Das so erhaltene Produkt 14 kristallisierte bei RT vollständig und hatte einen Schmelzpunkt von 27°C.

Ausbeute: 12.8 g (48%)

N,N,N-Trimethyl-4-vinylaniliniumiodid 28 und N,N,N-Trimethyl-4-vinylbenzylammoniumiodid 27 wurden nach Vorschriften von Best[49] hergestellt.

4,4'-Divinylbenzhydrol 21

10.5 g (0.432 g-Atom) Magnesiumspäne in 20 ml absolutem THF wurden unter Stickstoff mit 2 ml 1,2-Dibromethan aktiviert. Nach Anspringen der Reaktion wurden 30 g (0.217 mol) p-Chlorstyrol 15 in 120 ml THF so zugetropft, daß die Reaktionsmischung leicht siedete. Anschließend ließ man noch 1 h bei RT rühren und kühlte auf 0°C ab.

In einem Temperaturbereich von 0-5°C wurden 8.1 g (0.109 mol) Ethylformiat in 100 ml THF innerhalb einer Stunde unter Stickstoff zugetropft. Danach wurde noch 2 h bei 0°C und 1 h bei RT gerührt.

Man hydrolysierte mit 30%iger NH_4Cl-Lösung bei 0-10°C, extrahierte die wäßrige Phase mehrmals mit Ether und trocknete über Na_2SO_4. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Oel wurde in 50 ml Ether gelöst, filtriert und mit 700 ml Pentan in 100 ml-Portionen versetzt. Es fiel zunächst ein gelbes oelartiges Polymergemisch aus, das abfiltriert und verworfen wurde. Aus dem Filtrat kristallisierte nach mehreren Stunden (Tiefkühlschrank) das Rohprodukt als weißer voluminöser Feststoff aus. Nach Filtrieren und Waschen mit Pentan wurde an der Oelpumpe unter Ausschluß von Licht getrocknet.

Rohausbeute: 15.8 g (62%)

Das Rohprodukt war noch zu etwa 10% verunreinigt. Es neigte in dieser Form außergewöhnlich leicht bei RT, Sonnenlicht und selbst bei tiefen Temperaturen zur Polymerisation, was sich durch Unlöslichkeit in Ether bemerkbar machte.

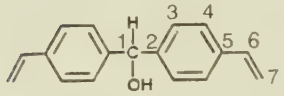
Zur Reinigung wurde, da sämtliche Kristallisationsversuche scheiterten, über eine Filtriersäule (Kieselgel, $CHCl_3$, H = 15 cm, D = 10 cm) eluiert. Die Hauptfraktion wurde eingeengt und der Rückstand - wie vorher beschrieben - in Ether gelöst und mit Pentan ausgefällt.

Ausbeute: 11.5 g (45%)

Schmp. : 86°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 5.7 (s; 1H, O-C-H); AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.18, δ_M = 5.68, δ_X = 6.66; $^3J_{AX}$ = 10.5 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 7.3 (s; 8H, Ar).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 75.45 (C-1), 143.10 (C-2), 126.55 (C-3), 126.07 (C-4), 136.58 (C-5), 136.29 (C-6), 113.59 (C-7)



$C_{17}H_{16}O$ MG: 236.3 Ber. C 86.40 H 6.82
Gef. C 86.15 H 6.72

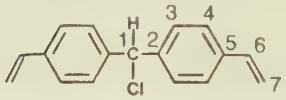
4,4'-Divinylbenzhydrylchlorid 22

2 g (7.60 mmol) 21 wurden in 40 ml Ether gelöst und bei -5°C mit 5 g (42.0 mmol) $SOCl_2$ versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wurde 1 h bei -5°C und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt und der Rückstand über KOH getrocknet. 22 kristallisierte aus Petrolether (40-60°) in feinen weißen Nadeln aus.

Ausbeute : 1.6 g (76%)
Schmp. : 81°C

^{1}H-NMR (CCl_4) δ (ppm) = 5.97 (s; 1H, H-C-Cl); AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.16, δ_M = 5.63, δ_X = 6.61; $^3J_{AX}$ = 12.1 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 7.2 (s; 8H, Ar).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 63.75 (C-1), 140.18 (C-2), 127.75 (C-3), 126.15 (C-4), 137.22 (C-5), 135.93 (C-6), 114.32 (C-7).



$C_{17}H_{15}Cl$ MG: 254.76 Ber. C 80.15 H 5.94
Gef. C 80.45 H 5.71

4,4'-Bis-(vinyl)-diphenylmethylcarbinol 23

23 wurde über eine Grignard-Reaktion aus p-Chlorstyrol 15 und Ethylacetat wie für die Synthese von 21 beschrieben hergestellt und isoliert. Die Substanz wurde als hochviskoses Oel erhalten und ließ sich nicht kristallisieren. Zur Reinigung eluierte man über eine Filtriersäule (Kieselgel, $CHCl_3$) und destillierte anschließend unter Zugabe von Schwefel als Inhibitor im Hochvakuum (10^{-4} Torr). 23 ist ohne Inhibitorzusatz auch bei -20°C nur begrenzte Zeit haltbar.

Ausbeute: 54%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1.84 (s; 3H, -C<u>H</u>$_3$), 2.39 (s; 1H, -O<u>H</u>), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.14, δ_M = 5.61, δ_X = 6.62 $^3J_{AX}$ = 11.1 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 7.28 (s; 8H, Ar).

$C_{18}H_{18}O$	MG: 250.34	Ber.	C 86.36	H 7.25
		Gef.	C 85.84	H 7.24

4-Vinyltritanol 18

Die Darstellung von 18[116] erfolgte analog zu 21 durch Umsetzung von p-Vinylphenylmagnesiumchlorid mit Benzophenon in Gegenwart einer katalytischen Menge $MgBr_2$.
Das nach der Hydrolyse erhaltene Rohprodukt wurde über eine Filtriersäule (Kieselgel, $CHCl_3$) gegeben. Nach Einengen des Eluats wurde der Rückstand mehrfach mit wenig heißem Hexan extrahiert. Das aus den Extrakten kristallisierte 18 mußte noch zweimal aus Hexan umkristallisiert werden.

Ausbeute: 43% (Lit. 40%)
Schmp. : 77°C (Lit. 75°C)[116]

4-Vinyltritylchlorid 19

1 g (3.50 mmol) 18 wurden in 4 ml absolutem Benzol gelöst und mit 0.6 g (7.64 mmol) Acetylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 10 min zum Sieden erhitzt und anschließend eingeengt. Nach Aufnehmen des Rückstands in 0.5 ml Acetylchlorid und 3 ml Petrolether (40-60°) kristallisierte 18 in feinen weißen Nadeln aus, die mit wenig Pentan gewaschen wurden.

Ausbeute: 700 mg (66%)
Schmp. : 79°C (Lit. 77°C)[117]

4. Aminosäureester-Hydrochloride

Zur Darstellung der in Tabelle 30 aufgeführten Substanzen wurden die im folgenden beschriebenen Vorschriften verwendet.

Variante A

0.1 mol Aminosäure wurden in 200 ml des entsprechenden mit trockenem HCl-Gas gesättigten Alkohols 6 h unter Rückfluß gehalten. Anschließend wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in MeOH aufgenommen, filtriert und mit Ether versetzt. Das auskristallisierte Produkt wurde mit Ether gewaschen und aus Methanol/Ether umkristallisiert.

Variante B

0.1 mol Aminosäure wurden in 200 ml Alkohol suspendiert und bei $0^{\circ}C$ mit 0.8 mol Thionylchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei RT gerührt. Danach wurde wie bei Variante A beschrieben aufgearbeitet.

Variante C

Die Ester von 3,4-Dihydroxyphenylalanin wurden nach einer modifizierten Vorschrift von Mason[178] hergestellt. Zu 200 ml Alkohol wurden unter N_2 bei $-10^{\circ}C$ 0.4 mol $SOCl_2$ getropft. Anschließend wurde bei dieser Temperatur im Stickstoffgegenstrom 0.08 mol Dopa in 1 g-Portionen (alle 10 min) zugegeben. Danach wurde auf RT erwärmt und 24 h gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde im Wasserstrahlvakuum eingeengt und über KOH getrocknet. Das zurückbleibende braune Oel wurde mit 300 ml Ether/30 ml CH_3OH mehrere Stunden digeriert. Dabei fielen die Hydrochloride als weißer kristalliner Niederschlag an, der nach Abfiltrieren mit viel Ether gewaschen wurde. Nach Umkristallisieren aus CH_3OH/Ether wurden die Produkte unter Argon aufbewahrt.

Tabelle 30: Darstellung der Aminosäureester-Hydrochloride

Aminosäureester HCl	Variante
Glycinmethylester	A
Glycinbenzylester	B
Glycinisopropylester	A
L-Phenylalaninmethylester	A
DL-Phenylalaninmethylester	A
DL-Phenylalaninisopropylester	A
DL-Tyrosinmethylester	A
DL-Glutaminsäureisopropylester	A
DL-Asparaginsäureisopropylester	A
L-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester	C
DL-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester	C
L-3,4-Dihydroxyphenylalaninisopropylester	C
DL-3,4-Dihydroxyphenylalaninisopropylester	C
L-Valinmethylester	B
DL-Threoninmethylester	A
DL-Threoninisopropylester	A
L-allo-Threoninmethylester	A

5. N-geschützte Aminosäuren

N-NPS-L-phenylalanin 48

48 wurde aus 34 und 46 nach einer allgemeinen Vorschrift von Zervas[158] hergestellt. Nach dem Ansäuern wurde die Reaktionsmischung sofort mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte neutral gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat gelöst, filtriert und mit Petrolether (40-60°) versetzt. Dabei kristallisierte 48 in intensiv gelben, feinen Kristallen aus.

Ausbeute: 65%
Schmp. : 132°C (Lit. 134°C)[158]

N-NPS-glycin 96

96[157] wurde analog zu 48 hergestellt.

Ausbeute: 54%
Schmp. : 149°C (Lit. 147°C)[157]

N-NPS-L-glutaminsäure 47

Die Darstellung von 47[160] erfolgte nach folgender Vorschrift: Zu einer Suspension von 15.5 g (105.5 mmol) L-Glutaminsäure und 13 g (322.5 mmol) MgO in 500 ml H_2O wurden 20 g (105.5 mmol) o-Nitrophenylsulfenylchlorid 46 in 150 ml Ether gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3 h geschüttelt. Anschließend wurden 150 ml Essigester zugegeben und mit 2N H_2SO_4 unter kräftigem Schütteln vorsichtig angesäuert. Dabei wurde die organische Phase mehrmals

abgetrennt und erneut Ethylacetat zugegeben. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie bei 48 beschrieben.

Ausbeute: 65%
Schmp. : 134°C (Lit. 132-133°C)[160]

N-Z-L-glutaminsäure 38 wurde nach einer Vorschrift von Goldschmidt[144] hergestellt. Die Synthesen von N-TFA-L-glutaminsäure 40, N-TFA-L-phenylalanin 41 und N-TFA-glutaminsäureanhydrid wurden nach Weygand[147] durchgeführt.

6. Vinylaryliden-Aminosäuresalze

N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure Dicaesiumsalz 61

2 g (13.6 mmol) 35 in 20 ml H_2O wurden mit einer Lösung von 4.4 g (13.5 mmol) Cs_2CO_3 in 50 ml H_2O versetzt. Nach Einengen auf 10 ml wurden 2 g (13.5 mmol) 14 in 10 ml Ethanol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde eingeengt, mehrmals mit CH_2Cl_2 versetzt und jeweils am Rotationsverdampfer wieder abgezogen, um H_2O azeotrop zu entfernen. Das als Rückstand verbleibende gelbe Oel wurde in wenig heißem Ethanol gelöst. 61 kristallisierte aus dieser Lösung aus und wurde mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5.5 g (74%)
Schmp. : 200°C (Zersetzung)
$[\alpha]_D^{20} = -22.499$ (H_2O, c = 0.52)

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) = 2.05-2.45 (m; 4H, -$C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-), 3.90-4.19 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), AMX-Spektrum der Vinylptotonen: δ_A = 5.03, δ_M = 5.53, δ_X = 6.62; $^3J_{AX}$ = 11.4 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz 6.75 (d; 1H, Aromat C-3), 7.32 (d; 1H, Aromat C-6), 7.48 (q; 1H, Aromat C-4), 8.39 (s; 1H, N=C-$\underline{H}$).

$C_{14}H_{13}NO_5Cs_2$	MG: 541.08	Ber.	C 31.08	H 2.42	N 2.59
		Gef.	C 30.73	H 2.70	N 2.52

N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure Bariumsalz 62

62 wurde analog zu der für 61 beschriebenen Vorschrift synthetisiert.

Ansatz: 0.8 g (4.7 mmol) $Ba(OH)_2$
0.35 g (2.38 mmol) L-Glutaminsäure 35
0.35 g (2.36 mmol) 14

Ausbeute: 1.74 g (78%)
Schmp. : 243-245°C (Zersetzung)
$[\alpha]_{546}^{20}$ = - 10.968 (H_2O, c = 0.31)
ee = 99.0%

$C_{14}H_{13}NO_5Ba$	MG: 412.585	Ber.	C 40.75	H 3.18	N 3.40
		Gef.	C 41.56	H 3.40	N 3.09

N-5-Vinylsalicyliden-glutaminsäure-bis-(N',N',N'-trimethyl-4-vinylaniliniumsalz) 63

1 g (2.42 mmol) 62 in 50 ml H_2O wurden nacheinander mit 1.4 g (4.84 mmol) 28 in 20 ml H_2O und 0.76 g (2.42 mmol) Ag_2SO_4 in 60 ml H_2O versetzt. Nach 0.5 h Rühren bei RT wurden 100 ml CH_3OH zugefügt und

das ausgefallene AgI und $BaSO_4$ entfernt. Die Lösung wurde zur Trockene eingeengt und der tiefgelbe Rückstand in CH_3OH aufgenommen und filtriert. Durch Zugabe von Ether wurde 63 als gelbes Oel ausgefällt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Ausbeute: 71%

ee = 62.2%

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) = 2.02-2.38 (m; 4H, -C$\underline{H}_2$-C$\underline{H}_2$-), 3.69 (s; 18H, -N-C$\underline{H}_3$), 3.94-4.12 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), AMX-Spektrum der Vinylprotonen des Vinylsalicyliden-Teils: δ_A = 5.08, δ_M = 5.59, δ_X = 6.63 AMX-Spektrum der Vinylprotonen des Anilinium-Teils: δ_A = 5.45, δ_M = 5.92, δ_X = 6.73; 6.88 (d; 1H, Aromaten-H am C-3 des Vinylsalic.), 7.25-7.98 (m; 10H, Ar), 8.37 (s; 1H, N=C-$\underline{H}$).

N-5-Vinylsalicyliden-phenylalanin Triethylammoniumsalz 58

5 g (30.27 mmol) 34 und 3.06 g (30.27 mmol) Triethylamin wurden in 200 ml Ethanol/H_2O (1:1) gelöst. Zu der Lösung wurden 5.2 g (35 mmol) 14 in 15 ml CH_3OH gegeben und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml CH_2Cl_2 aufgenommen, unlösliche Anteile abfiltriert und eingeengt. Durch Zugabe von Ether fiel 58 als gelbes Oel an, das nach mehrfachem Umfällen ohne weitere Charakterisierung zur Darstellung von 59 eingesetzt wurde.

ee = 72.1%

7. 4-Vinylbenzylester der Glutaminsäure

Umsetzungen von N-geschützten L-Glutaminsäuresalzen mit 4-Vinylbenzylchlorid 17

Die Umsetzungen von L-Glutaminsäure-Derivaten mit 17 sind in Tabelle 31 zusammengestellt.

Variante A:

5.5 mmol der geschützten L-Glutaminsäure wurden in wenig absolutem DMF gelöst und langsam mit 11.0 mmol der entsprechenden Base versetzt. Nach Zugabe von 17.0 mmol 17 wurde das Reaktionsgemisch 36 h bei RT gerührt, wobei in einigen Fällen die Abscheidung eines Salzes zu beobachten war.
Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz filtriert, mit 30 ml H_2O versetzt und dreimal mit Essigester extrahiert. Nach Waschen und Trocknen der Extrakte wurde völlig eingeengt und der verbleibende Rückstand in wenig Ether aufgenommen und Pentan bis zur beginnenden Trübung zugegeben. Das auskristallisierte Produkt wurde mit Pentan gewaschen und getrocknet.

Variante B:

10 mmol des Glutaminsäuresalzes wurden mit 25 mmol 17 im angegebenen Lösungsmittel 48 h bei RT gerührt. Nach Abfiltrieren der Salze wurde bei den Versuchen mit 61 entsprechend Variante A aufgearbeitet. Bei den Versuchen mit 60 wurde das Filtrat zur Trockene eingeengt und ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Tabelle 31: Umsetzung von N-geschützten L-Glutaminsäure-Derivaten mit 4-Vinylbenzylchlorid 17

Derivat	Base	Variante	A (%)	Bemerkung
38	Et_3N	A	(46)	Produkt = 39
40	Et_3N	A	0	α-Ester (NMR)
40	DCH	A	0	α-Ester (NMR)
40	($AgNO_3$)	B	(5)	Produkt = 42
47	Et_3N	A	7	(+ α-Ester)
47	DCH	A	0	α-Ester (NMR)
47	TMG 51	-	41	53, Variante A
47	Et_3N	A	(7)	Aceton/NaI/Rückfluß
47	($AgNO_3$)	-	9	53, Variante B
60[1)]	-	B	0	in Ether
60	-	B	0	in $CHCl_3$
61	-	B	0	in DMF
61	-	B	0	in DMF, 60°C, 5 h
54	-	-	-	Produkt = 55

Erläuterungen zu Tab. 31:

Et_3N: Triethylamin

DCH : Dicyclohexylamin

A : Ausbeute an Diester; Angaben in Klammern beziehen sich auf den N-geschützten Diester

1) : Darstellung aus Dinatriumglutaminat und 14 analog zu 61 , anschließende Umsetzung mit $AgNO_3$ zu 60 (analog 53 Variante B)

L-Glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) Hydrochlorid 53

Variante A:

Zu einer Lösung von 2 g (6.66 mmol) 47 und 3 g (19.7 mmol) 17 in 40 ml absolutem DMF wurden bei RT unter Argon langsam 1.35 g (13.32 mmol) 51 getropft. Dabei verfärbte sich die gelbe Lösung nach dunkelrot und im Verlauf der Reaktion fiel das Tetramethylguanidinium Hydrochlorid als feinkristalliner Niederschlag aus. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung fügte man 150 ml H_2O zu und extrahierte dreimal mit 100 ml Ether. Die etherische Phase wurde zweimal mit 100 ml H_2O gewaschen und über $NaSO_4$ getrocknet.

Nach dem Einengen verblieb ein tiefrotes Oel, das zur Reinigung über eine Filtriersäule (D = 6cm, H = 7 cm, Kieselgel, $CHCl_3$) gegeben wurde. Das N-geschützte Produkt, deutlich erkennbar an der gelben Farbe, wurde dabei relativ rasch eluiert. Nicht eluiert wurden die polaren Anteile wie nicht umgesetzte Salze von 47 und entsprechende Monoester. Das Eluat wurde eingeengt und das als Rückstand verbliebene Oel zur Entfernung von überschüssigem 17 in Ether gelöst und mit Pentan wieder ausgefällt.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurde das Oel in 100 ml Ether gelöst und mit einer Lösung von trockenem HCl in Ether (1N) unter Rühren versetzt. Dabei fiel 53 als kristalliner Niederschlag aus. Nach Abfiltrieren wurde die Mutterlauge so lange mit Ether/HCl versetzt, bis kein Niederschlag mehr erhalten wurde. Die gesammelten kristallinen Niederschläge wurden mehrmals mit Ether und Pentan gewaschen. Zum Umkristallisieren wurde in 30 ml heißem absolutem Ethanol gelöst, vom Unlöslichen abfiltriert und in der Siedehitze mit soviel Ether

versetzt, daß gerade noch eine ungetrübte Lösung bestehen blieb. Die Kristalle wurden mit Ether und Pentan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1.14 g (41%, bezogen auf 47)

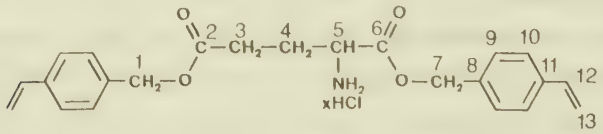
Schmp. : 151.5°C

$[\alpha]_D^{22}$ = + 8.91 (CH_3OH, c = 1.15)

ee = 99.7%

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) = 2.0-2.7 (m; 4H, -CH_2-CH_2-), 4.15 (t; 1H, CH_2-CH-, J = 6.6 Hz), 5.07 (s; 2H, O-CH_2 γ), 5.23 (s; 2H, O-CH_2 α), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.24, δ_M = 5.76, δ_X = 6.71 $^3J_{AX}$ = 12.0 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 7.8 (m; 8H, Ar).

^{13}C-NMR (DMSO) δ (ppm) =



C-1 : 65.31, C-2 : 171.23, C-3 : 29.05, C-4 : 25.11, C-5 : 51.05, C-6 : 168.61, C-7 : 66.70, C-8/8' : 135.33/134.45, C-9/9' : 128.23/128.03, C-10/10' : 125.92, C-11/11' : 136.91/136.65, C-12/12' : 135.94/135.90, C-13/13' : 114.51/114.34.

$C_{23}H_{27}NClO_4$	MG : 416.93	Ber.	C 66.42	H 6.30	N 3.37
		Gef.	C 66.64	H 6.37	N 3.33

Variante B:

8.9 g (29.9 mmol) 47 wurden in 100 ml CH_3OH/H_2O 1:2 gelöst und mit Triethylamin bis pH 7 versetzt. Die filtrierte Lösung wurde im Verlauf von 2 h zu einer Lösung von 10.14 g (59.7 mmol) Silbernitrat in 300 ml Wasser unter starkem Rühren getropft (Lichtausschluß). Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 2 h gerührt. Das ausgefallene gelbe Silbersalz wurde abfiltriert, nacheinander jeweils mit 500 ml Wasser, Methanol und Ether gewaschen und zwei Tage über P_4O_{10} getrocknet.

Ausbeute: 13.1 g (85%)

6.6 g (12.9 mmol) des so erhaltenen Silbersalzes wurden in 100 ml absolutem Ether suspendiert und mit 4 g (26.2 mmol) 17 versetzt. Der Reaktionsansatz wurde zwei Tage bei RT gerührt und anschließend noch 12 h unter Rückfluß gehalten (Verfolgung des Reaktionsverlaufs über DC, Laufmittel : $CHCl_3$). Danach wurden die nicht gelösten Anteile abfiltriert und verworfen. Die Aufarbeitung des Filtrats und die Abspaltung der Schutzgruppe wurden wie bei der Variante A beschrieben durchgeführt.

Ausbeute: 0.48 g (9%)

Physikalische und spektroskopische Daten stimmen mit denen des bei Variante A erhaltenen Produkts überein.

N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-bis-(p-vinylbenzylester) 42 und Abspaltungsversuche der Schutzgruppe

Die Darstellung und Aufarbeitung des Disilbersalzes von 40 wurde analog zur Synthese des Disilbersalzes von 47 (Dst. von 53, Variante B) durchgeführt.
3 g (6.6 mmol) des Disilbersalzes wurden in 50 ml absolutem $CHCl_3$ mit 2 g (13.1 mmol) 17 analog zur Darstellung von 53 (Variante B) umgesetzt und aufgearbeitet. Der getrocknete Rückstand wurde mit wenig Essigester aufgenommen und mit Petrolether (40-60°) bis zur Trübe versetzt. Die ausgefallenen, farblosen Kristalle wurden mit Pentan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0.16 g (5%)
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1.9-2.7 (m; 4H, $C\underline{H}_2$-$C\underline{H}_2$-), 4.4-4.7 (m; 1H, CH_2-C<u>H</u>-), 5.10 (s; 1H, O-C<u>H</u>$_2$ γ), 5.18 (s; 1H, O-C<u>H</u>$_2$ α), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.26, δ_M = 5.77, δ_X = 6.73 7.30 (8H, Ar).

Abspaltung der Schutzgruppe:
0.4 g 42 wurden mit 5 ml Ethanol und 1 ml 1N NaOH versetzt. Nach 24 h wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet und das verbleibende Produktgemisch ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Der freie Diester ließ sich nur in Spuren neben großen Anteilen 4-Vinylbenzylalkohol nachweisen (siehe auch Abspaltversuche bei 45).

L-Glutaminsäure-γ-4-vinylbenzylester 55

55 wurde nach einer allgemeinen Reaktionsvorschrift von Heeswijk[166] für die Synthese von γ-Estern der Glutaminsäure dargestellt.

Ansatz:
5.47 g (11.18 mmol) 54
3.32 g (22.57 mmol) L-Glutaminsäure 35
5.60 g (48.61 mmol) TMG 51
7.21 g (47.25 mmol) 4-Vinylbenzylchlorid 17
36 ml DMF, 3.2 ml H_2O
24 h, RT

Ausbeute: 5.3 g (45%)
Schmp. : 183°C
$[\alpha]_D^{21}$ = + 19.34 (CH_3COOH, c = 1.065)
Enantiomerenreinheit: ee > 99.9%
^{1}H-NMR (CD_3OD/DCl) δ (ppm) = 2.10-2.84 (m; 4H, -CH_2-CH_2-), 3.92-4.20 (m; 1H, N-C-H), 5.10 (s; 2H, O-CH_2), AMX-Spektrum der Vinylprotonen: δ_M = 5.68, δ_X = 6.64; 7.08-7.52 (m; 4H, Ar).

$C_{14}H_{17}O_4N$	MG : 263.29	Ber.	C 63.87	H 6.51	N 5.32
		Gef.	C 63.92	H 6.55	N 5.15

N-Carbobenzoxy-L-glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) 39 und Abspaltungsversuche der Schutzgruppe

1.55 g (5.5 mmol) N-Carbobenzoxy-L-glutaminsäure 38 und 1.11 g (11.0 mmol) Triethylamin wurden in 2 ml DMF gelöst und mit 2 g (13.1 mmol) 17 versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 18 h bei RT gerührt.

Anschließend wurden 25 ml H_2O zugefügt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit H_2O gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Ether/Petrolether (40-60°) umkristallisiert.

Ausbeute: 46%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 1.87-2.52 (m; 4H, -C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-), 4.18-4.54 (m; 1H, N-C-<u>H</u>), 4.98 (s; 2H, Ar-C<u>H</u>$_2$; 2-Gruppe), 5.03 (s; 2H, O-C<u>H</u>$_2$ γ) 5.09 (s; 2H, O-CH_2 α), AMX-Spektrum der Vinylprotonen: δ_A = 5.20, δ_M = 5.68, δ_X = 6.64, $^3J_{AX}$ = 11.1 Hz, $^3J_{MX}$ = 17.7 Hz; 7.10-7.40 (m; 13H, Ar).

Versuche zur Abspaltung wurden nach Ben-Ishai[142)] mit HBr/Eisessig durchgeführt. Im ^{1}H-NMR ließ sich lediglich HBr-Addition an die Doppelbindung nachweisen. Bei Versuchen mit 1N HCl/Eisessig und 1N HCl/TFA wurden Ester- und Urethanbindung unselektiv gespalten (2-15 h, RT). Addition an die Doppelbindung trat hierbei ebenfalls auf.

8. <u>4-Vinylbenzylester von Phenylalanin</u>

<u>L-Phenylalanin-4-vinylbenzylester Hydrochlorid</u> <u>50</u>

<u>Variante A:</u>

Die Darstellung von <u>50</u> erfolgte analog zur Synthese von L-Glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) Hydrochlorid <u>53</u>.

Ansatz: 2 g (6.28 mmol) 48

2.1 g (13.8 mmol) 17

0.72 g (6.28 mmol) TMG 51

20 ml DMF

Aufarbeitung und Umkristallisation wurden ebenfalls wie bei 53 beschrieben durchgeführt.

Ausbeute: 2 g (60%, bezogen auf 48)

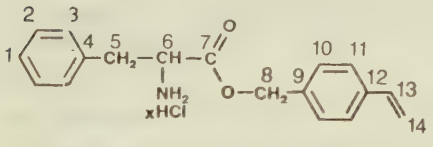
Schmp. : 211°C (Zersetzung)

$[\alpha]_D^{22}$= -16.7 (CH_3OH, c = 1.00)

ee = > 99.8%

^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm) = 3.0-3.5 (m; 2H, Ar-CH_2), 4.11-4.3 (m; 1H, N-C-H), 5.05 (s; 2H, O-CH_2-), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (3H) δ_A = 5.24, δ_M = 5.82, δ_X = 6.73, $^3J_{AX}$ = 11.4 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz 7.06-7.55 (m; 9H, Ar)

^{13}C-NMR (DMSO) δ (ppm) = C-1 : 126.87, C-2 : 129.15, C-3,C-10 : 128.32 128.25, C-4 : 136.86, C-5 : 35.67, C-6 : 53.11, C-7 : 168.37 C-8 : 66.53, C-9,C-12 : 134.49 134.12, C-11 : 125.82, C-13 : 135.90, C-14 : 114.51



$C_{18}H_{20}NClO_2$ MG: 317.98

Ber.	C 68.03	H 6.34	N 4.41
Gef.	C 67.79	H 6.50	N 4.41

Variante B:

Zu einer Lösung von 1 g (3.14 mmol) 48 und 0.72 g (4.7 mmol) 17 in 7 ml absolutem DMF wurden unter Argon 0.32 g (3.14 mmol) Triethylamin getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 72 h bei RT gerührt. Aufarbeitung und Isolierung von 50 erfolgte analog zu Variante A.

Ausbeute: 0.2 g (≙ 20% bezogen auf 48)

Physikalische und spektroskopische Daten stimmen mit denen des nach Variante A erhaltenen Produkts überein.

9. 4,4'-Divinylbenzhydrylester der Glutaminsäure

Die Umsetzungen von L-Glutaminsäure-Derivaten mit 4,4'-Divinylbenzhydrol 21 und 4,4'-Divinylbenzhydrylchlorid 22 sind in Tabelle 32 zusammengestellt.

N-TFA-L-glutaminsäure-α-4,4'-divinylbenzhydrylester Dicyclohexylammoniumsalz 43

2 g 40 (8,23 mmol) und 1.26 g 22 (8.23 mmol) in 20 ml absolutem DMF wurden mit 0.83 g (8.23 mmol) Triethylamin versetzt und 18 h bei RT gerührt. Danach wurden 100 ml H_2O zugefügt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die auf 20 ml eingeengten Extrakte wurden mit 4 ml Dicyclohexylamin versetzt, worauf das Produkt auskristallisierte. Durch Umkristallisation in CH_3OH/H_2O (1:1) konnten die besser löslichen Disalze abgetrennt werden.

Ausbeute: 0.9 g (17%)

Schmp. : 183°C

$[\alpha]_{436}^{20}$ = - 64.93 (CH_3OH, c = 0.345)

^{1}H-NMR ($CD_3OD/CDCl_3$) δ (ppm) = 0.90-2.33 (m; 24H, Cyclohexanringe
2 : 1 und OOC-C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-), 2.85-3.25 (m; 2H, N-C-<u>H</u>, Cyclohexan), 4.30-4.62 (m; 1H, N-C-<u>H</u> Aminosäure). AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.18, δ_M = 5.68, δ_X = 6.65, $^3J_{AX}$ = 11.7 Hz $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz.
6.80 (s; 1H, O-C-<u>H</u>), 7.15-7.48 (m; 8H, Ar).

$C_{36}H_{45}N_2F_3O_5$ MG: 642.77 Ber. C 67.27 H 7.06 N 4.36
Gef. C 67.20 H 6.90 N 4.28

<u>N-TFA-glutaminsäure-α-4,4'-divinylbenzhydrylester 44</u>

44 wurde analog zu 52 (Variante A) durch DCC-Umsetzung von 40 mit 21 dargestellt.

Ausbeute: 27%

Schmp. : 113°C

ee = 2.8%

^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ (ppm) = 2.20-2.61 (m; 4H, -C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-), 4.24-
2 : 1 4.45 (m; 1H, N-C-<u>H</u>), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.25, δ_M = 5.73, δ_X = 6.68 $^3J_{AX}$ = 11.1 Hz, $^3J_{MX}$ = 17.7 Hz.
6.88 (s; 1H, O-C-<u>H</u>), 7.20-7.48 (m; 8H, Ar).

Tabelle 32: Reaktionen zur Darstellung von Glutaminsäure-divinylbenzhydrylestern

Glutaminsäure-Derivat	Benzhydryl-Derivat	Reaktion	Bedingungen	Ergebnis
L-Glutaminsäure 35	21	$SOCl_2$-Umsetzung in Benzol	12 h, 40°C	polymerisiert
L-Glutaminsäure 35	21	Azeotrop mit p-Toluolsulfonsäure[122] in Benzol	8 h, Wasserabscheider	polymerisiert
N-TFA-glutaminsäureanhydrid	21	Umsetzung in THF mit DMAP	36 h, RT	kein Umsatz
"	21	Umsetzung in CH_2Cl_2 mit TFAA	8 h, RT	kein Umsatz
40	22	Triethylamin, DMF	18 h, RT	43
40	21	DCC-Umsetzung analog 52, Variante A	analog 52	44
47	21	DCC-Umsetzung analog 52, Variante A	analog 52	kein Umsatz
40	22	Silbersalzumsetzungen analog 53, Variante B	48 h, RT	kein Umsatz
47	22	analog 53, Variante B	40 h, RT	kein Umsatz
47	22	Triethylamin, DMF, analog 53, Var.A	44 h, RT	20% α-Ester(NMR)
47	22	TMG 51, DMF, analog 53, Variante A	44 h, RT	30% α-Ester(NMR) Spuren Diester
54	22	analog 55	analog 55	kein Umsatz

10. 4,4'-Divinylbenzhydrylester von Phenylalanin

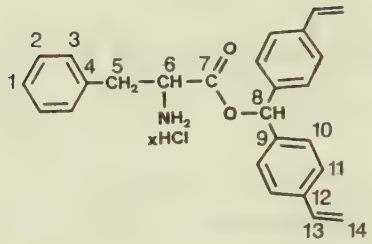
L-Phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester Hydrochlorid 52

Variante A: DCC-Umsetzung

Zu 2 g (6.31 mmol) 48 in 200 ml absolutem CH_2Cl_2 wurde bei -15°C eine Lösung von 0.4 g (3.28 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 1.6 g (6.77 mmol) 21 in 20 ml CH_2Cl_2 gegeben. Zu der klaren gelben Lösung wurden anschließend im Verlauf von 2 h 1.3 g (6.31 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid gelöst in 30 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 8 h bei 0°C gerührt, vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff filtriert und auf 20 ml eingeengt, wobei weiterer Dicyclohexylharnstoff auskristallisierte. Zur Reinigung wurde diese Lösung wie bei der Darstellung von 53 (Variante A) beschrieben über eine kurze Filtriersäule gegeben. Die Abspaltung der Schutzgruppe und die Umkristallisation von 52 erfolgte ebenfalls analog 53.
Größere Reaktionsansätze führten in der Regel zu wesentlich schlechteren Ausbeuten.

Ausbeute: 1.1 g (41%)
Schmp. : 197°C (Zersetzung)
$[\alpha]_D^{20}$ = + 7.68 (DMSO, c = 0.495)
ee = 99.8%
^{1}H-NMR (DMSO) δ (ppm) = 3.02-3.53 (m; 2H, Ar-C<u>H</u>$_2$), 4.30-4.58 (m; 1H, N-C-<u>H</u>), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (6H): δ_A = 5.23, δ_M = 5.80, δ_X = 6.70, $^3J_{AX}$ = 11.7 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 6.79 (s; 1H, O-C-<u>H</u>), 7.08-7.53 (m; 13H, Ar).

^{13}C-NMR (DMSO) δ (ppm) = C-1 : 126.61, C-2 : 129.11, C-3 : 128.21,
C-4 : 134.47, C-5 : 35.58,
C-6 : 53.02, C-7 : 167.53,
C-8 : 77.61, C-9, C-12 :
138.81, 138.62, 136.58,
136.55, C-10 : 126.81,
C-11 : 125.93, C-13 : 135.83
C-14 : 114.50



$C_{26}H_{26}NClO_2$ MG: 419.96 Ber. C 74.36 H 6.24 N 3.34
Gef. C 74.21 H 6.41 N 3.30

Variante B: Umsetzung von 48 mit 22 und 51

Ansatz: 1g (3.15 mmol) 48
0.8 g (5.25 mmol) 22
0.36 g (3.15 mmol) 51
10 ml DMF

Die Reaktion wurde analog zu 53 (Variante A) durchgeführt (Reaktionszeit jedoch 150 h). Aufarbeitung und Abspaltung der Schutzgruppe erfolgten ebenfalls wie bei 53.

Ausbeute: 180 mg (14%)

Physikalische und spektroskopische Daten stimmen mit denen der bei Variante A erhaltenen Verbindung 52 überein.

N-TFA-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester 45

45 wurde völlig analog zu 52 (Variante A; ohne Schutzgruppenabspaltung) durch DCC-Umsetzung von 41 mit 21 dargestellt. Die Umkristallisation erfolgte in Ether/Pentan.

Ausbeute: 55%

Schmp. : 104°C

$[\alpha]_D^{20}$ = - 14.52 ($CHCl_3$, c = 0.79)

ee = 85.1%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 3.21 (d; 2H, Ar-C$\underline{H}_2$), 4.86-5.12 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), AM-Teil der Vinylprotonen (4H): δ_A = 5.28, δ_M = 5.72, $^3J_{AX}$ = 11.4 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 6.83 (s; 1H, O-C-$\underline{H}$), 6.50-7.50 (m; 15H, X-Teil der Vinylgruppen und Aromaten).

$C_{28}H_{24}NF_3O_3$	MG: 479.51	Ber.	C 70.14	H 5.05	N 2.92
		Gef.	C 69.05	H 5.01	N 2.90

Versuche zur Abspaltung der TFA-Gruppe aus 45

45 wurde mit Abspaltlösungen bei RT gerührt. Die Versuche sind in Tabelle 33 wiedergegeben.

Tabelle 33:

Abspaltlösung	t (h)	Ergebnis (NMR, DC)
C_2H_5OH, 2 Äquivalente NH_3 konz	1	keine Abspaltung
C_2H_5OH, 2 Äquivalente NH_3 konz	5	keine Abspaltung
C_2H_5OH, 10 Äquivalente NH_3 konz	24	unselektive Spaltung
C_2H_5OH, 2 Äquivalente 0.1N NaOH	5	unselektive Spaltung
CH_3OH, H_2O, K_2CO_3 (ges.)	10	unselektive Spaltung

11. Vinylaryliden-Monomere von Glutaminsäure-, Phenylalanin- und Glycinestern

N-5-Vinylsalicyliden-glycinbenzylester 31

3 g (14.89 mmol) Glycinbenzylester Hydrochlorid 77 wurden in 5 ml H_2O suspendiert und mit gesättigter Na_2CO_3-Lösung bis zu einem pH-Wert von 11 unter kräftigem Rühren versetzt. Die getrübte Lösung wurde fünfmal mit 30 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wurde einmal mit wenig H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt.

Nach Aufnehmen des Rückstands in 40 ml CH_2Cl_2 wurden 2.5 g (16.89 mmol) 5-Vinylsalicylaldehyd 14 in 10 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Anschließend wurde am Rotationsverdampfer eingeengt, um das bei der Reaktion entstehende Wasser azeotrop zu entfernen. Der Rückstand wurde nochmals in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und eingeengt. Das verbleibende gelbe Oel wurde in 50 ml absolutem Ether gelöst und nach Filtrieren mit 150 ml absolutem Pentan versetzt. Bereits nach wenigen Minuten kristallisierte das Produkt in gelben, verfilzten Nadeln aus. Nach 24 h (Kühlschrank) wurden die Kristalle abfiltriert, mit absolutem Pentan gewaschen und getrocknet.

Es empfiehlt sich, das Produkt im Tiefkühlschrank aufzubewahren, da bereits nach wenigen Tagen bei RT Zersetzung beobachtet wurde.

Ausbeute: 1.5 g (34%)

Schmp. : 60°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 4.33 (s; 2H, N-C<u>H</u>$_2$-), 5.12 (s; 2H, O-C<u>H</u>$_2$-), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (3H): δ_A = 5.04, δ_M = 5.50, δ_X = 6.54 $^3J_{AX}$ = 11.4 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; 6.85 (d; 1H, Ar Ald), 7.09-7.40 (m; 7H, Ar), 8.25 (s; 1H, N=C<u>H</u>-).

$C_{18}H_{17}NO_3$ MG: 295.35 Ber. C 73.19 H 5.80 N 4.74
Gef. C 73.21 H 5.67 N 4.86

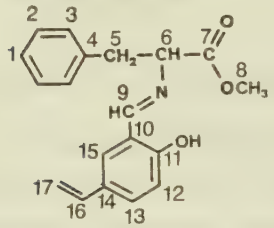
N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalaninmethylester 32

1 g (4.96 mmol) L-Phenylalaninmethylester Hydrochlorid wurde in wenig Wasser gelöst und mit 10%iger wäßriger Na_2CO_3-Lösung unter Rühren bis zu einem pH-Wert von 10 versetzt. Die Lösung wurde anschließend fünfmal mit Ether extrahiert, die etherischen Phasen einmal mit H_2O gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Einengen wurde der Rückstand in 7 ml CH_3OH gelöst und 0.74 g (5.00 mmol) 14 in 3 ml CH_3OH zugefügt. Das Reaktionsgemisch färbte sich spontan tiefgelb und wurde für ca. 2 min auf 50°C erwärmt.
Im Kühlschrank kristallisierte das Produkt in Form von feinen hellgelben Nadeln aus, die mit Ether und Pentan gewaschen wurden.

Ausbeute: 0.9 g (60%)
Schmp. : 104°C
$[\alpha]_D^{21} = -246.3$ ($CHCl_3$, c = 1.11)
ee = 98.5%
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2.94-3.45 (m; 2H, Ar-C$\underline{H}_2$-), 3.70 (s; 3H, O-C$\underline{H}_3$), 4.02-4.20 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (3H): δ_A = 5.05, δ_M = 5.48, δ_X = 6.54, $^3J_{AX}$ = 10.8 Hz, $^3J_{MX}$ = 17.4 Hz; 6.88 (d; 1H, Ar. Ald.), 7.02-7.44 (m; 7H, Ar), 7.93 (s; 1H, N=C$\underline{H}$-).

$C_{19}H_{19}O_3N$ MG: 309.37 Ber. C 73.77 H 6.19 N 4.53
Gef. C 73.97 H 6.23 N 4.46

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) =



C-1 : 126.72, C-2 : 129.36,
C-3 : 128.37, C-4 : 136.49,
C-5 : 39.92, C-6 : 72.98,
C-7 : 170.89, C-8 : 52.30,
C-9 : 166.59, C-11 : 160.59,
C-12 : 117.18, C-14 : 118.02,
C-17 : 111.51,

sonstige: 135.41, 130.21, 129.48, 128.50

N-5-Vinylsalicyliden-L-glutaminsäure-bis-(4-vinylbenzylester) 66

Zu einer Suspension von 3 g (7.21 mmol) 53 in 100 ml absolutem CH_2Cl_2 wurden 1.46 g (14.43 mmol) Triethylamin getropft. Im Anschluß daran wurden 2 g $MgSO_4$ und 1.07 g (7.21 mmol) 14 zugefügt. Die Reaktionsmischung wurde 4 h bei RT gerührt, filtriert und eingeengt. Das als Rückstand verbleibende gelbe Oel wurde in 100 ml Ether aufgenommen. Diese Lösung wurde fünfmal mit 20 ml H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde in 20 ml Ether aufgenommen, filtriert und mit Petrolether (40-60°) bis zur beginnenden Trübung versetzt. Im Tiefkühlschrank kristallisierten gelbe Kristalle aus, die mit wenig Ether und viel Pentan gewaschen wurden.

Ausbeute: 1.1 g (30%)

Schmp. : 59°C

$[\alpha]_D^{21}$ = - 48.86 ($CHCl_3$, c = 1.10)

ee = 97.5%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2.10-2.53 (m; 4H, -C<u>H</u>$_2$-C<u>H</u>$_2$-), 3.92-4.18 (m; 1H, N-C-<u>H</u>), 5.04 (s; 2H, O-C<u>H</u>$_2$ γ), 5.15 (s; 2H, O-C<u>H</u>$_2$ α), AM-Teil des AMX-Spektrums der Vinylprotonen (6H): Vinylsalicylaldehyd: δ_A = 5.06, δ_M = 5.52, Vinylbenzyl: δ_A = 5.23, δ_M = 5.80, 6.40-6.95 (m; 3H, X-Teil der Vinylgruppe, 1H, Ar.Ald.), 7.10-7.46 (m; 10H, Ar), 8.24 (s; 1H, N=C<u>H</u>-).

$C_{32}H_{31}NO_5$	MG: 509.60	Ber.	C 75.42	H 6.13	N 2.75
		Gef.	C 75.12	H 6.07	N 2.75

<u>N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalanin-4-vinylbenzylester 65</u>

600 mg (1.89 mmol) L-Phenylalanin-4-vinylbenzylester Hydrochlorid <u>50</u> wurden wie bei <u>31</u> beschrieben in den freien Ester überführt. Die nachfolgende Umsetzung mit 280 mg (1.89 mmol) <u>14</u> wurde analog zur Darstellung von <u>68</u> durchgeführt. <u>65</u> kristallisierte in feinen hellgelben Nadeln aus.

Ausbeute: 484 mg (62%)

Schmp. : 81°C

$[\alpha]_D^{20}$ = - 147.37 ($CHCl_3$, <u>c</u> = 0.60)

ee = >99.8%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2.98-3.51 (m; 2H, Ar-C<u>H</u>$_2$), 4.10-4.32 (m; 1H, N-C-<u>H</u>), 5.16 (s; 2H, O-C<u>H</u>$_2$), überlagerter AM-Teil des AMX-Spektrums der Vinylprotonen (4H): Vinylbenzyl: δ_A = 5.23, δ_M = 5.80, Vinylsalicyl: δ_M = 5.52, 6.40-7.50 (m; 2H, X-Teil der Vinylgruppen, 12H, Ar), 7.97 (s; 1H, N=C-<u>H</u>)

$C_{27}H_{26}O_3N$	MG: 412.51	Ber.	C 78.81	H 6.12	N 3.40
		Gef.	C 78.91	H 6.13	N 3.41

N-Vinylsalicyliden-DL-phenylalanin-p-vinylbenzylester 59

3 g (7.58 mmol) 58, 2 g (13.11 mmol) 17 und 20 mg NaI wurden in 5 ml absolutem DMF gelöst und 72 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit 80 ml Ether digeriert, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wurde über eine Filtriersäule ($CHCl_3$, Kieselgel, H = 10 cm, D = 5 cm) chromatographiert. Die Hauptfraktion wurde eingeengt und das zurückbleibende gelbe Oel durch Lösen in Ether und Zugabe von Pentan zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 0.88 g (28%)

Schmp. : 64°C

$[\alpha]_D^{20} = \pm 0$ ($CHCl_3$, c = 0.52)

$C_{27}H_{26}NO_3$ MG: 412.5 Ber. C 78.81 H 6.12 N 3.40

Gef. C 78.56 H 6.23 N 3.09

^{1}H-NMR: übereinstimmend mit 65

N-5-Vinylsalicyliden-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester 68

460 mg (1.095 mmol) L-Phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester Hydrochlorid 52 wurden wie bei 31 beschrieben in den freien Aminosäureester überführt. Nach Aufarbeitung verblieb ein farbloses Oel, das sofort in 10 ml absolutem CH_3OH gelöst und mit 162 mg (1.095 mmol) 14 in 10 ml absolutem CH_3OH versetzt wurde. Die Lösung wurde kurz auf ca. 50°C erwärmt, heiß filtriert und auf 10 ml eingeengt. Die Substanz fiel im Kühlschrank als hellgelber, feinpulvriger Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Pentan gewaschen wurde.

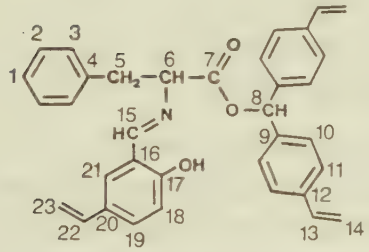
Ausbeute: 292 mg (52%)

Schmp. : 128°C

$[\alpha]_D^{20.5}$ = - 111,21 ($CHCl_3$, c = 1.035)

ee = 99.5%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2.95-3.50 (m; 2H, Ar-C$\underline{H}_2$), 4.17-4.35 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), Überlagertes AMX-Spektrum der Vinylprotonen (9H): Vinylsal.: δ_A = 5.12, δ_M = 5.56, δ_X = 6.62, $^3J_{AX}$ = 12 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; Vinylbenzhydr.: δ_A = 5.27, δ_M = 5.72, δ_X = 6.71, $^3J_{AX}$ = 12 Hz, $^3J_{MX}$ = 18 Hz; 6.93 (s; 1H, O-C-$\underline{H}$), 7.01-7.55 (m; 16H, Ar), 8.02 (s; 1H, -N=C-$\underline{H}$), 12.98 (s; 1H, Ar-O$\underline{H}$).



^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = C-1 : 126.71, C-2 : 129.37, C-3 : 128.36, C-4 : 136.27, C-5 : 39.92, C-6 : 72.99, C-7 : 169.41, C-8 : 77.44, C-9,C-12 : 138.85, 138.82, 137.29, 137.25 C-10 : 127.08, 127.12 C-11 : 126.25, C-13 : 136.07, C-14 : 114.18, C-15 : 166.65, C-17 : 160.66, C-18 : 117.22, C-20 : 118.00, C-23 : 111.52

sonstige: 135.41, 130.25, 129.54, 128.51 (Vinylsalicyliden-Gruppe)

$C_{35}H_{31}O_3N$	MG: 513.64	Ber.	C 81.85	H 6.08	N 2.73
		Gef.	C 81.59	H 6.22	N 2.65

N-4-Vinylbenzyliden-L-phenylalanin-4-vinylbenzylester 64

500 mg (1.57 mmol) 50 wurden analog zu 31 in den freien Ester überführt und wie bei 68 beschrieben mit 210 mg (1.59 mmol) 4-Vinylbenzaldehyd 13 umgesetzt. 64 kristallisierte in weißen langen Nadeln aus und zersetzte sich langsam bei RT.

Ausbeute: 280 mg (45%)

Schmp. : 71°C

$[\alpha]_D^{21}$ = - 151.32 ($CHCl_3$, c = 1.13)

ee = 72.1%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 3.0-3.51 (m; 2H, Ar-CH_2), 4.10-4.30 (m; 1H, -N-C-H), 5.12 (s; 2H, O-CH_2-), AM-Teil des AMX-Spektrums der Vinylprotonen: Vinylbenzyl: δ_A = 5.20, δ_M = 5.70, Vinylbenzyliden: δ_A = 5.28, δ_M = 5.79, $^3J_{AX}$ = 11.7 Hz, $^3J_{MX}$ = 18.0 Hz; 6.50-6.90 (X-Teil der Vinyl-Gruppen, 2H, überlagert), 7.05-7.70 (m; 13H, Ar), 7.89 (s; 1H, N=C-H)

$C_{27}H_{25}O_2N$	MG: 395.50	Ber.	C 81.99	H 6.37	N 3.54
		Gef.	C 81.67	H 6.40	N 3.25

N-4-Vinylbenzyliden-L-phenylalanin-4,4'-divinylbenzhydrylester 67

Die Umsetzung wurde analog zur Darstellung von 68 durchgeführt.

Ansatz: 500 mg (1.19 mmol) 52
160 mg (1.21 mmol) 13

67 konnte als weißer feinkristalliner Feststoff isoliert werden, der sich bei RT leicht zersetzte.

Ausbeute: 326 mg (55%)

Schmp. : 101°C

$[\alpha]_D^{20}$ = - 107.77 ($CHCl_3$, c = 1.06)

ee = 92.8%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2.97-3.48 (m; 2H, Ar-CH_2), 4.18-4.33 (m; 1H, N-C-H), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (überlagert):

δ_A = 5.25, δ_M = 5.74, δ_X = 6.69 (Vinylbenzyliden)

δ_A = 5.15, δ_M = 5.63, δ_X = 6.62 (Vinylbenzylester)

7.08-7.79 (m; 17H, Ar), 7.90 (s; 1H, N=C-H).

$C_{35}H_{31}O_2N$	MG: 497.64	Ber.	C 84.48	H 6.28	N 2.82
		Gef.	C 83.48	H 6.37	N 2.67

12. Polymerisierbare Monomere von 3,4-Dihydroxyphenylalanin

N-4-Vinylbenzyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalaninmethylester 70

4 g (16.16 mmol) L-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester Hydrochlorid 69 wurden in 40 ml mit Ammoniak gesättigter $CHCl_3$-Lösung suspendiert und 5 Minuten geschüttelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 30 ml $CHCl_3/CH_3OH$ (2:1) aufgenommen, vom NH_4Cl filtriert und das Filtrat eingeengt und getrocknet.

Ausbeute: 3.2 g (94%) L-3,4-Dihydroxyphenylalaninmethylester (farbloses Oel)

Zu dem verbleibenden Oel wurden 2.1 g (16.0 mmol) 13 in 20 ml absolutem Ethanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde einige Minuten auf 50°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt (azeotrope Entfernung des H_2O). Der Rückstand wurde in wenig $CHCl_3$

aufgenommen und mit Ether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das auskristallisierte, farblose Produkt wurde mit Ether gewaschen und getrocknet. 70 zersetzte sich bei RT.

Ausbeute: 2,3 g (44%)

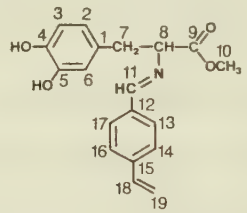
Schmp. : 117°C

$[\alpha]_D^{20}$ = - 339.35 (DMSO, c = 0.615)

ee = 99.7%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 2.69-3.25 (m; 2H, Ar-CH_2), 3.64 (s; 3H, O-CH_3), 4.09-4.30 (m; 1H, N-C-H), AMX-Spektrum der Vinylprotonen (3H): δ_A = 5.35, δ_M = 5.91, δ_X = 6.79, $^3J_{AX}$ = 11.7 Hz, $^3J_{MX}$ = 17.4 Hz; 6.32-6.63 (m; 3H, Ar (Dopa)), 7.45-7.78 (m; 4H, Ar (Benzyliden)), 8.18 (s; 1H, N=C-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) =



C-4 : 143.42, C-5 : 144.62,
C-7 : 38.56, C-8 : 73.89,
C-9 : 171.27, C-10 : 51.60,
C-18 : 135.82, C-19 : 115.63,

sonstige: 139.40, 134.78, 126.13, (Benzyliden)
119.94, 116.60,115.09, (Dopa)
128.20, 127.82.

$C_{19}H_{19}NO_4$ MG: 325.36 Ber. C 70.14 H 5.89 N 4.31
Gef. C 69.93 H 5.99 N 4.24

N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalaninmethylester 71

Die Darstellung von 71 erfolgte analog zur beschriebenen Synthese von 70. 71 kristallisierte in feinen, gelben Nadeln.

Ausbeute: 73%

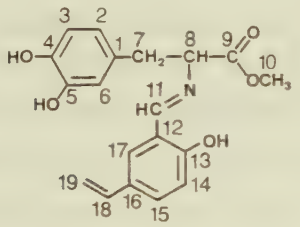
Schmp. : 162°C

$[\alpha]_D^{20}$= - 225.51 (CH_3OH, c = 0.98)

ee ≥ 99.8%

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ (ppm) = 2.78-3.28 (m; 2H, Ar-C$\underline{H}_2$), 3.70 (s; 3H, O-C$\underline{H}_3$), 4.08-4.29 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), AM-Teil des AMX-Spektrums der Vinylprotonen: δ_A = 5.02, δ_M = 5.52, $^3J_{AX}$ = 11.1 Hz, $^3J_{MX}$ = 17.7 Hz, 6.32-6.68 (m; 1H X-Teil der Vinylgruppe; 3H, Ar (Dopa)), 7.79 (d; 1H, Ar.Ald. J = 9 Hz), 7.18-7.44 (m; 2H, Ar.Ald.), 8.04 (s; 1H, N=C-$\underline{H}$).

^{13}C-NMR (DMSO) δ (ppm) =



C-4 : 143.68, C-5 : 144.80,
C-7 : 38.57, C-8 : 71.47,
C-9 : 170.84, C-10 : 51.92,
C-11 : 166.93, C-13 : 160.03,
C-14 : 116.67, C-15 : 118.05,
C-19 : 111.72

sonstige: 135.31, 130.06, 129.05 (Salicyliden)
119.94, 116.50, 115.26 (Dopa)
127.96, 127.19

$C_{19}H_{19}NO_5$ MG: 341.36 Ber. C 66.85 H 5.61 N 4.10
Gef. C 66.61 H 5.75 N 3.95

N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-O-p-vinylphenylboronyl-phenylalanin-methylester 73

1.2 g (3.52 mmol) 71 und 456 mg (1.17 mmol) Tris-p-vinylphenyl-boroxin 72 wurden unter N_2 in 80 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst.

Die Mischung wurde kurz auf 40°C erwärmt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel abkondensiert. Der Rückstand wurde in absolutem Benzol/Ether gelöst und die Lösung über eine Umkehrfritte filtriert. Nach Einengen des Filtrats wurde Pentan zugetropft, worauf das Rohprodukt als gelber Feststoff ausfiel. Zur Reinigung wurde es mehrfach aus Ether/Pentan umgefällt. 73 polymerisiert und zersetzte sich leicht in Lösung.

Ausbeute: 750 mg (47%)
Schmp. : 99°C (Zersetzung)
$[\alpha]_{546}^{20}$ = + 6.83 (CH_3CN, c = 1.025)
ee = > 99.9%
^{1}H-NMR (CCl_4) δ (ppm) = 2.90-3.48 (m; 2H, Ar-C$\underline{H}_2$), 3.72 (s; 3H, O-C$\underline{H}_3$), 3.97-4.19 (m; 1H, N-C-$\underline{H}$), AM-Teil des AMX-Spektrums der Vinylprotonen: Vinylsal. : δ_A = 4.98, δ_M = 5.41; PVB: δ_A = 5.26, δ_M = 5.76; 6.3-7.4 (m; 2H Vinylgr., 6H Ar), 7.70 (m; 4H, Ar PVB), 8.04 (s; 1H, -N=C-$\underline{H}$)

$C_{27}H_{24}BNO_5$	MG: 453.30	Ber.	C 71.54	H 5.34	N 3.09
Molmasse: 453 (M^+, MS)		Gef.	C 70.82	H 5.22	N 3.13

N-5-Vinylsalicyliden-L-3,4-dihydroxyphenylalanin Kupfer(II)-Komplex·$3H_2O$ 74

Zu einer Suspension von 2 g (10.14 mmol) L-3,4-Dihydroxyphenylalanin 25 in 60 ml absolutem CH_3OH wurden unter Ar 0.547 g (10.13 mmol) CH_3ONa zugefügt. Die klare Lösung wurde mit 1.5 g (10.14 mmol) 14 und Molekularsieb 3 A° versetzt und 0.5 h gerührt. Danach wurde unter N_2 filtriert und das Filtrat mit 2.53 g (10.14 mmol) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ in 3 ml CH_3OH versetzt und 1 h gerührt.

Nach Einengen wurde der Rückstand über eine Filtriersäule (CH_3OH, Kieselgel) eluiert. Die Hauptfraktion wurde eingeengt und der Rückstand in CH_3OH gelöst. Nach Zugabe von Ether kristallisierte 74 in grünen Kristallen aus.

Ausbeute: 75%

Schmp. : 210°C (Zersetzung)

$[\alpha]_{546}^{20}$ = - 75.35 (CH_3OH, c = 0.142)

$C_{18}H_{21}NO_8Cu$ MG: 442.88 Ber. C 48.82 H 4.78 N 3.16

Gef. C 47.20 H 4.20 N 3.06

13. Aryliden-Glycinester

N-Salicyliden-glycinmethylester 12[82)]

3 g (26.9 mmol) Glycinmethylester Hydrochlorid wurden in 40 ml mit Ammoniak gesättigter $CHCl_3$-Lösung suspendiert und 5 min. geschüttelt. Das ausgefallene NH_4Cl wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt (der freie Ester ist flüchtig). Der Rückstand wurde mit $CHCl_3$ versetzt, filtriert und nochmals eingeengt. Es verblieb ein farbloses Oel (1.8 g (24.0 mmol)), das mit 2.93 g (24.0 mmol) Salicylaldehyd in 20 ml $CHCl_3$ versetzt wurde. Die Mischung wurde kurz erwärmt und eingeengt. Zur Entfernung des Reaktionswassers wurden noch zweimal 20 ml $CHCl_3$ zugegeben und jeweils eingeengt. Durch Umkristallisation aus Hexan wurde 12 in großen gelben Nadeln erhalten.

N-Salicyliden-glycinbenzylester 11 und N-Benzyliden-glycinbenzylester 11a wurden analog zu 12 hergestellt.

14. Darstellung der Polymere

Zusammensetzung, Polymerisationsdauer und -temperatur der einzelnen Polymerisationsansätze sind der Tabelle 34 zu entnehmen.
Die verwendeten Inertstoffe Benzol (Merck, p.A.) und Acetonitril (Aldrich, p.A.) wurden über aktiviertem Molekularsieb 4 A^{o} (Benzol) und 3 A^{o} (Acetonitril) im Durchfluß getrocknet und aufbewahrt. Das technisch 70%ige Divinylbenzol (Riedel) wurde zweimal destilliert, mit Inhibitor (p-tert.-Butylcatechol) versehen und über Molekularsieb 4 A^{o} im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Nach einer gaschromatographischen Gehaltsbestimmung[202] setzt es sich aus 49% m-DVB, 20% p-DVB und 30% Ethylvinylbenzolen zusammen. Ethylenglycoldimethacrylat wurde über Molekularsieb 4 A^{o} getrocknet. Beide Monomere wurden vor der Verwendung nochmals destilliert, um den Inhibitor zu entfernen.
Die Polymerisationsmischungen wurden in starkwandige, sorgfältig ausgeheizte Glasampullen überführt. Die Ampullen wurden mit flüssigem Stickstoff abgekühlt, mehrfach evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Um die Mischungen zu entgasen, ließ man die evakuierten Ampullen auf RT auftauen. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt. Anschließend wurden die Ampullen mit Hilfe eines Gebläsebrenners unter leichtem Vakuum zugeschmolzen. Die Polymerisation erfolgte im Trockenschrank unter den in Tabelle 34 angegebenen Bedingungen.
Die so erhaltenen kreidigen Polymerblöcke wurden nach Öffnen der Ampullen in einen Mörser überführt, zerkleinert und gemahlen. Bei diesem Vorgang wurde zweckmäßigerweise eine Polyethylenfolie über den Mörser gelegt, um Verlust durch herausfliegende Polymerteilchen zu vermeiden.

Tabelle 34: Zusammensetzung, Polymerisationsbedingungen und Oberflächen der Polymere

Polymer	M	Zusammensetzung (g)/(%) M	EGDMA	DVB 70%	Inert	AIBN	Polymerbed. T (°C)	t (h)	S_g (m^2/g)
PI	31	0.300 1.6	-	9.0 48.9	9.0 48.9	0.091 0.5	74	17	471
PII	31	0.185 1.5	6.0 49.0	-	6.0 49.0	0.060 0.5	71	19	381
PIII	32	0.300 1.6	-	9.0 48.9	9.0 48.9	0.090 0.5	74	20	344
PIV	65	0.124 1.5	-	4.0 49.0	4.0 49.0	0.040 0.5	50	93	527
PV	64	0.090 1.5	-	3.0 49.0	3.0 49.0	0.032 0.5	72	17	492
PVI	66	0.124 1.5	-	4.0 49.0	4.0 49.0	0.040 0.5	50	93	484
PVII	68	0.400 1.6	-	12.0 48.9	12.0 48.9	0.120 0.5	71	19	445
PVIII	68	0.584 2.4	12.0 48.6	-	12.0 48.6	0.120 0.5	80	16	434
PIX	67	0.086 1.4	-	3.0 49.0	3.0 49.0	0.032 0.5	72	17	484
PX	68	0.030 1.3	-	1.1 49.1	1.1 49.1	0.011 0.5	68	16	510

Fortsetzung Tabelle 34

Polymer	M	Zusammensetzung (g)/(%) M	EGDMA	DVB 70%	Inert	AIBN	Polymerbed. T (°C)	t (h)	S_g (m^2/g)
PXI	68	0.030	-	1.1	1.1	0.011	44	95	402
		1.3	-	49.1	49.1	0.5			
PXII	68	"	-	"	"	"	44	120	427
PXIII	68	"	-	"	"	"	44	167	469
PXIV	73	0.580	12.0	-	12.0	0.102	80	16	440
		2.35	48.6		48.6	0.4			
PXV	73[1)]	0.664	12.0	-	12.0	0.120	68	17	406
		2.7	48.4		48.4	0.5			
PXVI	73[1)]	0.660	12.0	-	12.0	0.120	68	17	400
		2.7	48.4		48.4	0.5			
PXVII	73	0.332	-	6.0	6.0	0.060	70	18	441
		2.7		48.4	48.4	0.5			
PXVIII	71	0.050	3.0	-	3.0	0.030	70	18	630
		0.8	49.3		49.3	0.5			
PXIX	63	0.300	-	10.0	10.0[2)]	0.080	55	60	-

Erläuterungen zu Tabelle 34:

M : chirales Monomer

S_g : spezifische innere Oberfläche

EGDMA : Ethylenglycoldimethacrylat

DVB : Divinylbenzol (70%)

AIBN : α,α'-Azo-bis-isobutyronitril

Polymerbed. : Polymerisationsbedingungen a) Temperatur T

b) Polymerisationsdauer t

Zusammensetzung (g)/(%) : Die obere Spalte gibt jeweils die Zusammensetzung des Polymerisationsansatzes in Gramm, die untere Spalte die prozentuale Verteilung wieder.

Inert : Als Inertstoffe wurden Benzol und Acetonitril im Gewichtsverhältnis 1:1 verwendet

1) : Darstellung von 7̲3̲ im Polymerisationsansatz (Äquivalente von 7̲1̲ und 7̲2̲ in EGDMA/Inert mit Molekularsieb 4 A^{o} 2 h gerührt, inert filtriert und AIBN zugegeben)

2) : Dimethylsulfoxid als Inertstoff.

Die gemahlenen Polymere wurden zur Entfernung der Grobanteile über ein Sieb (250 µ) gegeben, anschließend getrocknet (2 mbar/RT/8 h) und unter Argon aufbewahrt.

15. Bestimmung der inneren Oberfläche

Die innere Oberfläche der Polymere wurde nach der BET-Methode durch Stickstoff-Adsorptionsmessungen an einem Areameter II der Firma Ströhlein bestimmt[127].

Vor der Messung wurden die getrockneten Polymere 4 h bei 50°C im Stickstoffstrom gespült, um adsorbierte Fremdstoffe zu entfernen.
Die Meßergebnisse sind in Tabelle 34 aufgeführt.

16. GC-Analytik der Aminosäuren

Die gaschromatographischen Analysen der Aminosäuren wurden an einem Kapillar-Gaschromatographen Fractovap 4160 der Firma Carlo Erba Strumentazione durchgeführt. Die Aufnahme und Integration der Chromatogramme erfolgte durch einen Intgrator 3390 A der Firma Hewlett Packard. Es wurde über Verdampfer im Splitbetrieb mit Helium (5.0) als Trägergas gearbeitet. (Injektor Temp.: 225°C, Detektor (FID)-Temp.: 250°C, Make up: 2.5 bar, O_2 : 1 bar, H_2 : 0.5 bar). Für alle Trennungen wurde eine 25 m Glaskapillarsäule belegt mit der stationären Phase "Chirasil-Val" nach E. Bayer[135] (Bezug[184]) verwendet. Die quantitative Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung erfolgte durch Auswertung der ausgedruckten Flächenprozente. Dabei wurden nur basisliniengetrennte Peaks berücksichtigt. Zur quantitativen Bestimmung der Aminosäuren wurde intern standardisiert, wie im folgenden beschrieben.

16. 1 Derivatisierung der Aminosäuren

Vor der Durchführung der gaschromatographischen Untersuchung wurden die Aminosäuren analog bekannten Vorschriften[188] derivatisiert. Als Reaktionsgefäße wurden Schraubampullen (N 8-1; Nutzvolumen 1 ml) verwendet, die mit teflonbeschichteten Septen und Kunststoffkappen verschlossen werden können (Bezugsquelle: Macherey-Nagel, Düren).

Das Erhitzen der geschlossenen Ampullen wurde sicherheitshalber hinter einem Schutzschild durchgeführt.
Zur Veresterung der Aminosäuren wurde eine 3N Lösung von trockenem HCl-Gas in Methanol oder Isopropanol verwendet. Die nachfolgende Acylierung wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) oder Perfluorpropionsäureanhydrid (PFAA) in Chloroform oder Methylenchlorid durchgeführt. Im folgenden sind die allgemeinen Vorschriften wiedergegeben.

Veresterung: Zu der Aminosäure (0.01-1 mg) wurden im Derivatisierungsgefäß 0.3 ml Alkohol/HCl gegeben. Das verschlossene Gefäß wurde 40 min. in einem auf 100°C thermostatisierten Sandbad erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei RT in einem schwachen N_2-Strom entfernt, zweimal mit 0.5 ml CH_2Cl_2 versetzt und jeweils zur Trockene im N_2-Strom eingeengt.

Acylierung: Die veresterten Proben wurden unter N_2 mit 0.3 ml absolutem Lösungsmittel und 3-10 Tropfen Acylierungsmittel versetzt und 15 min. im Sandbad bei 100°C gehalten. Die Proben wurden vorsichtig im leichten N_2-Strom zur Trockene eingeengt. Danach wurde noch zwei- bis dreimal 0.3 ml CH_2Cl_2 zugegeben und wiederum eingeengt, um restliches Acylierungsmittel und entstandene Säure zu entfernen. Die Ampullen wurden dann mit einer adäquaten Menge des zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittels aufgefüllt und verschlossen. Sie konnten in der Regel lange Zeit bei RT aufbewahrt werden, ohne daß Veränderungen in der Zusammensetzung beobachtbar waren. Acylierungsmittel und Säure dürfen nicht mehr enthalten sein, da die stationäre Phase der Säule dadurch beschädigt wird. Die Auswahl des Derivat-Typs für die jeweilige

Aminosäure erfolgte unter Berücksichtigung der optimalen Enantiomerentrennung, der Stabilität des Derivats, der Trennung von anderen Substanzen (bei Reaktionsgemischen) und der Wahl des Standards. Dies wurde in vielen Versuchen geklärt und optimiert. Racemisierungen wurden nie beobachtet. Die zur GC-Analytik verwendeten Derivate sind in Tabelle 35 aufgeführt.

Tabelle 35: Aminosäure-Derivate für die GC-Analytik

Aminosäure		Veresterung	Acylierung	Chrom.Lsgm.
Glycin	a	CH_3OH	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
	b	Isoprop.	TFAA/$CHCl_3$	$CHCl_3$
Phenylalanin	a	Isoprop.	TFAA/$CHCl_3$	$CHCl_3$
	b	CH_3OH	TFAA/$CHCl_3$	$CHCl_3$
L-Asparaginsäure		Isoprop.	TFAA/$CHCl_3$	$CHCl_3$
Glutaminsäure		Isoprop.	TFAA/$CHCl_3$	$CHCl_3$
3,4-Dihydroxyphenylalanin		CH_3OH	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
		Isoprop.	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
Tyrosin		CH_3OH	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
L-Valin		CH_3OH	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
Threonin		CH_3OH	TFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
allo-Threonin		CH_3OH	TFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
Phenylserin		CH_3OH	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2
α-Methylphenylalanin		Isoprop.	TFAA/$CHCl_3$	CH_2Cl_2
		CH_3OH	TFAA/$CHCl_3$	$CHCl_3$
		Isoprop.	PFAA/CH_2Cl_2	CH_2Cl_2

Erläuterungen zu Tab. 35:

TFAA: Trifluoressigsäureanhydrid

PFAA: Perfluorpropionsäureanhydrid

Zur Derivatisierung von DL-threo-3,4-Dihydroxyphenylserin 111 wurden Versuche durchgeführt, die in Tabelle 36 zusammengestellt sind.

Tabelle 36: Versuche zur Derivatisierung von 111

Veresterung	Acylierung	Ergebnis
Isopropanol	PFAA/CH_2Cl_2	Zersetzung
Isopropanol	TFAA/CH_2Cl_2	"
Methanol	PFAA/CH_2Cl_2	"
Methanol/$SOCl_2$;0°C;3h	PFAA/CH_2Cl_2;1min	"
" " " "	PFAA/CH_2Cl_2;0.5h;RT	"
Diazomethan	PFAA/CH_2Cl_2	keine Enantiomeren-
"	TFAA/CH_2Cl_2	trennung
"	-	" "

16.2 Trennbedingungen für Enantiomere

In Tabelle 37 sind die für die wichtigsten Aminosäure-Derivate erarbeiteten Trennbedingungen aufgelistet. Da Fluß, Split und Septumspülung unter den Analyse-Bedingungen leicht variieren, z. B. durch Säulenumbau, Wechsel des Verdampferrohrs, etc., sind in der Tabelle nur die Werte für den Säulenvordruck angegeben. Diesem entsprechen ungefähr die folgenden Daten (bei RT):

Vordruck	Fluß	Split	Septumspülung
1.0 bar	4.0 ml/min	1:10	3 ml/min

Die Werte für Δt_E in Tabelle 37 geben die Differenz der Bruttoretentionszeiten beider Enantiomere im Peakmaximum an. Es wurden in allen Fällen basisliniengetrennte Peaks erhalten. Die Trennbedingungen ließen sich noch optimieren, was allerdings zu erheblich längeren Analysezeiten führte. Bei der Analytik der Reaktionen wurde davon in einzelnen Fällen Gebrauch gemacht. Derivate von DL-α-Methylphenylalanin 99 ließen sich nicht in die Enantiomere trennen.

Tabelle 37: Trennbedingungen für enantiomere Aminosäure-Derivate

Aminosäure-Derivat	Vordruck (bar)	T (^{o}C)	t_L (min)	Δt_E (min)
DL-Phenylalanin,TFAA/Isoprop.	0.5	130	22	1.5
	1.0	125	14	1.1
DL-Phenylalanin,TFAA/CH_3OH	0.5	125	20	1.2
	0.5	130	16	0.8
4-Methyl-DL-phenylalanin 87,	0.4	150	17	0.7
TFAA/Isoprop.	0.5	130	33	2.3
	1.0	125	22	1.7
DL-3,4-Dihydroxyphenylalanin,	1.0	145	27	1.6
PFAA/Isoprop.	1.0	150	20	1.1
DL-3,4-Dihydroxyphenylalanin,	1.0	145	24	1.4
PFAA/CH_3OH	1.0	150	18	0.9
DL-Threonin, TFAA/OCH_3	0.5	TP-1	13	1.0
	0.5	80	17	1.5
DL-allo-Threonin,TFAA/OCH_3	0.5	TP-1	23	1.0
DL-Glutaminsäure,TFAA/Isoprop.	1.0	125	15	1.2
DL-Tyrosin,PFAA/CH_3OH	1.0	135	19	1.0
DL-Phenylserin,PFAA/CH_3OH	0.5	125	40	2.0

Erläuterungen zu Tab. 37:

Isoprop. :Isopropanol

TP-1 : Temperaturprogramm 1; T_1: 85^{o}C, t_1: 14 min, Rate: 3^{o}C/min, T_2: 120^{o}C, t_2: 10 min

T: Temperatur bei isothermer Analyse; t_L: grobe Retentionszeit des L-Enantiomers

Δt_E: Differenz der Retentionszeiten beider Enantiomere im Peakmaximum

Chromatographie-Lösungsmittel siehe Tab. 35.

16.3 Analytik mit internem Standard

Zur quantitativen Bestimmung der Aminosäuren bzw. Aminosäure-Derivaten wurden geeignete interne Standards ausgewählt. Wichtigste Kriterien waren dabei ein möglichst wenig von eins abweichender Faktor und möglichst geringfügige Diskriminierung bei der Derivatisierung und der GC-Analyse. Daher ließen sich nur Aminosäuren und deren Derivate als Standards verwenden, die in das Derivatisierungsverfahren involviert wurden.

Zur Bestimmung des Faktors wurden Eichlösungen von zu bestimmenden Aminosäure-Derivaten und Standard in verschiedenen Konzentrationsverhältnissen hergestellt. Die Proben wurden dann wie aus Tab. 35 ersichtlich und unter 16.1 beschrieben derivatisiert und mit dem zur Chromatographie verwendeten Lösungsmittel versetzt. Die GC-Analysen wurden unter genormten Einspritzbedingungen durchgeführt. Die Berechnung des Faktors F erfolgte aus dem Gehalt der Probe in mg und der im Chromatogramm ausgedruckten prozentualen Zusammensetzung nach der Formel

$$F = \frac{\text{mg Aminosäure (eingewogen)} \cdot \text{Fl.\% Standard (gefunden)}}{\text{mg Standard (eingewogen)} \cdot \text{Fl.\% Aminosäure (gefunden)}}$$

Der Gehalt einer standardisierten Probe unbekannter Konzentration wurde entsprechend berechnet nach

$$\text{mg AS} = \frac{F \cdot \text{Fl.\% Aminosäure (gefunden)} \cdot \text{mg Standard}}{\text{Fl.\% Standard (gefunden)}}$$

Tabelle 38:

zu bestimmendes Aminosäure-derivat·HCl	Standard·HCl	St.Nr.
Glycin	L-Valin	I
Glycinmethylester	L-Valinmethylester	II
Phenylalanin	L-Asparaginsäure	III
Glutaminsäure	L-Asparaginsäure	III
Phenylalaninmethylester	L-Asparaginsäuredimethyl-ester	IV
3,4-Dihydroxyphenylalanin-methylester	L-3,4-Dihydroxyphenylala-ninisopropylester	V
3,4-Dihydroxyphenylalanin-isopropylester	L-3,4-Dihydroxyphenylala-ninmethylester	VI
DL-Threoninmethylester	L-Valin Glycin	I -
DL-Threonin	L-Valin Glycin	I -
L-allo-Threonin	L-Valin Glycin	I -

Erläuterungen zu Tab. 38:

St.Nr.: Standard Nummer

Derivatisierung ist aus Tabelle 39 zu entnehmen.

Die Faktoren waren konzentrationsunabhängig. Sie änderten sich jedoch im Analysebetrieb bedingt durch Geräteparameter wie Verschmutzung des Verdampferraums, Split-Schwankungen, Wechsel des Verdampferrohrs und Säulenumbau. Daher wurde in regelmäßigen Abständen die Eichprobe neu vermessen und die Faktoren korrigiert. Diskriminierungen während des Derivatisierungsverfahrens waren vor allem im Acylierungsschritt durch die relativ hohe Flüchtigkeit der Derivate zu erwarten. Daher wurden die Proben versuchsweise nach der Vermessung nochmals für längere Zeit im N_2-Strom unter mehrfacher Zugabe von Methylenchlorid eingeengt. Es stellte sich heraus, daß mit Ausnahme des Systems 3,4-Dihydroxyphenylalanin-methylester/-isopropylester leichte Diskriminierungen eintraten, so daß für reproduzierbares Arbeiten eine strikte Einhaltung der unter 16.1 beschriebenen allgemeinen Vorschriften erforderlich war. Bei den Veresterungen konnten keine Diskriminierungen festgestellt werden. In Tabelle 38 sind die als Standard verwendeten Substanzen zusammengestellt. Die Standardlösungen waren - vor allem bei den Dihydroxyphenylalanin-Derivaten - nur begrenzte Zeit haltbar.

16.4 Analytik bei Abspaltungen, Äquilibrierungen und Reaktionen

Im folgenden sind die allgemeinen Verfahren für die quantitative Bestimmung der von den Polymeren abgespaltenen Aminosäuren und Aminosäurederivaten beschrieben. Neutrale Abspaltlösungen wurden mit einigen Tropfen 0.1N HCl versetzt, damit die wenig flüchtigen Hydrochloride vorlagen. Die Derivatisierungen wurden nach den unter 16.1 beschriebenen allgemeinen Vorschriften durchgeführt. Die meisten Lösungen mußten zur Befreiung von unlöslichen Anteilen filtriert werden.

Nach dem Acylisierungsschritt verblieben manchmal polare Anteile in der Probe. Diese wurden durch eine Mikro-Flash-Chromatographie entfernt (Pasteurpipette mit Kieselgel (30-60 µm), H = 2 cm, CH_2Cl_2). Es wurden nur basisliniengetrennte Peaks ausgewertet. Die Proben wurden mehrfach - z. T. unter anderen Bedingungen - vermessen, um Fehler auszuschließen.
Im folgenden sind die Aufarbeitungsvarianten beschrieben. Die Bedingungen für die Analytik bei den jeweiligen Polymer-Versuchen sind in Tabelle 39 zusammengestellt.

Variante A

Die Abspaltlösung wurde nach Zugabe des internen Standards im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 0.5 ml CH_3OH gelöst (bei freien Aminosäure Hydrochloriden in CH_3OH/H_2O 10:2). Die Lösung wurde filtriert, in ein Derivatisierungsgefäß überführt und im N_2-Strom eingeengt. Zur Entfernung von Lösungsmittelresten wurde noch dreimal CH_2Cl_2 zugegeben und zur Trockene eingeengt.

Variante B

Nach Zugabe des internen Standards wurde 1 ml H_2S-Wasser zur Abspaltlösung gegeben, um Kupfer- und Nickelionen abzutrennen. Die Lösung wurde filtriert und analog Variante A aufgearbeitet.

Variante C

Die Abspaltlösung wurde eingeengt, mit CH_3OH/H_2O 10:2 in ein Derivatisierungsgefäß vollständig überführt und wie bei Variante A beschrieben zur Trockene eingeengt. Anschließend wurde analog 16.1

Tabelle 39: Analytik bei den Polymer-Versuchen

Nr.	Reaktionen	Tabelle	vorliegendes AS-Derivat	St.Nr.	V	Veresterung	Acylierung
1	Abspaltungen	4	Glycinbenzylester HCl	I	C	Isopropanol	TFAA/$CHCl_3$
2	Abspaltungen Reaktionen Wiederbelegungen	23 5,10,22	Glycinmethylester HCl	I	A	Methanol	PFAA/CH_2Cl_2
3	Wiederbelegungen	12	Glycin HCl	I	A	Methanol	TFAA/CH_2Cl_2
4	Wiederbelegungen	26	Glycin HCl	I	B	Methanol	PFAA/CH_2Cl_2
5	Abspaltungen Reaktionen Abspaltkinetik PVIII	8,10,11	Phenylalanin HCl	III	A	Isopropanol	TFAA/$CHCl_3$
6	Äquilibrierungen Retroracemisierung		Phenylalaninmethylester HCl	IV	A	-	TFAA/$CHCl_3$
7	Abspaltungen Alkylierungen Monomerreaktionen	4,5 3 2	Phenylalaninmethylester HCl Phenylalaninbenzylester HCl	III(+I)	A	Isopropanol 1 h	TFAA/$CHCl_3$
8	Alkylierungen		Phenylalaninisopropylester HCl	IV		-	TFAA/$CHCl_3$
9	Alkylierungen	6,13,14	4-Methylphenylalanin HCl 4-Methylphenylalaninmethylester HCl	III(+I)	A	Isopropanol	TFAA/$CHCl_3$

Fortsetzung Tabelle 39

Nr.	Reaktionen	Tabelle	vorliegendes AS-Derivat	St.Nr.	V	Veresterung	Acylierung
10	Abspaltungen		Glutaminsäure HCl	III	A	Isopropanol	TFAA/$CHCl_3$
11	Abspaltungen	16	3,4-Dihydroxyphenylalanin-methylester HCl	V	C	Methanol	PFAA/CH_2Cl_2
12	Äquilibrierungen Racemisierungen Abspaltkinetik PXIV	17,19,21 20	3,4-Dihydroxyphenylalanin-methylester HCl	V	A	-	PFAA/CH_2Cl_2
13	Äquilibrierungen Retroracemisierung.	18,19,21 20	3,4-Dihydroxyphenylalanin-isopropylester HCl	VI	A	-	PFAA/CH_2Cl_2
14	Aldolreaktionen Monomerreaktionen	25,28,29 24	Threoninmethylester HCl allo-Threoninmethylester HCl	I	A	Methanol	TFAA/CH_2Cl_2
15	Aldolreaktionen	27,29	Threonin HCl allo-Threonin HCl	I	B	Methanol	TFAA/CH_2Cl_2

Erläuterungen zu Tab. 39:

Tabelle: entsprechende Tabelle aus Teil II; AS-Derivat: nach Abspaltung vorliegendes Aminosäure-Derivat

St.Nr.: siehe 16.3, Tabelle 38

V: Variante; Veresterung, Acylierung: siehe 16.1, Tabelle 35

Chromatographie-Lösungsmittel: = Lösungsmittel der Acylierung

mit Alkohol/HCl 1 h verestert . Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Standard zugegeben und im N_2-Strom getrocknet.

16.5 ee-Bestimmung bei chiralen Monomeren

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit der zur Polymerisation eingesetzten Monomere, deren Vorstufen und anderer Aminosäure-Derivate wurden die Substanzen zersetzt und in die üblichen Derivate überführt.
Dazu wurde ca. 1 mg der Substanz in ein Derivatisierungsgefäß gegeben und mit CH_3OH/1N HCl 1:1 10 min auf dem Sandbad bei 100°C erhitzt. Die flüchtigen Komponenten wurden danach unter mehrfacher Zugabe von CH_2Cl_2 im N_2-Strom entfernt. Der Rückstand wurde wie unter 16.1 beschrieben verestert und acyliert, um die unter 16.1 beschriebenen Derivate für die gaschromatographische Enantiomerentrennung zu erhalten.
Bei Aminosäureestern genügte eine Umesterung mit dem entsprechenden Alkohol/HCl-Gemisch (100°C, 60 min) und anschließende Acylierung.
Die Ergebnisse der gaschromatographischen Analysen sind bei den jeweiligen Substanzen wiedergegeben.

17. Reaktionen im Monomeren

Für die in Tabelle 2 beschriebenen Versuche zur Darstellung von DL-Phenylalanin und für die Versuche zur Darstellung von 87 wurden 0.2 molare Lösungen von 11, der entsprechenden Base und 75 bzw. 86 in THF hergestellt und in den angegebenen Mengenverhältnissen verwendet.

Unter inerten Bedingungen wurde zu 11 die Base gegeben und nach 10 min 75 bzw. 86 zugefügt. Die Reaktionen wurden mit HCl abgebrochen, das Lösungsmittel entfernt und wie unter 16.5 beschrieben aufgearbeitet. Der Umsatz wurde nach Tab. 39, Nr. 1 bestimmt. Für die Versuche nach Tab. 24 zur Darstellung von Threonin/allo-Threonin wurden äquimolare Lösungen von 12, 114 und Base in CH_3OH im Verhältnis 1:2:3 zusammengegeben. Die Aufarbeitung erfolgte nach 16.5, die Analytik nach Nr. 14 in Tab. 39.

18. Darstellung von Reagenzien und Vergleichssubstanzen

Reagenzien:

N-NPS-Glycin 96 wurde wie unter IV.5 beschrieben hergestellt. N-TFA-Glycinchlorid 95 wurde nach Weygand[147] dargestellt. Natriumglycinat 92, Caesiumglycinat und Glycin TMG-Salz wurden durch Umsetzung von äquimolaren Mengen Glycin und NaOH, Cs_2CO_3 bzw. TMG 51 in H_2O dargestellt. Die Salze wurden aus CH_3OH/Ether umkristallisiert.
Die eingesetzten Aminosäureester sind unter IV.4 beschrieben.

3,4-Dihydroxybenzylchlorid 105

Versuche zur Darstellung von 105 ausgehend von 107 wurden analog zu Synthesen von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd aus Piperonal[198,203] durchgeführt. 107 wurde mit PCl_5/CH_2Cl_2[204] (bzw. $SOCl_2$/Ether) bei -100°C versetzt und anschließend 3 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionsmischungen wurden analog [198,203] aufgearbeitet. 105 konnte nicht isoliert werden.

Vergleichssubstanzen

Die N-Benzyl-glycin-Derivate 76 und 78 wurden durch Umsetzung von 77 mit überschüssigem 75 und NaH in THF dargestellt. Die Umsetzungen wurden im Mikromaßstab in Derivatisierungsgefäßen durchgeführt (2 h, RT). Die Reaktionen wurden mit HCl abgebrochen und nach 16.5 aufgearbeitet. Anschließend wurde mit Isopropanol/HCl umgeestert und mit TFAA acyliert. Die Darstellung von 89 erfolgte aus 88 und 86.

19. Reaktionsapparaturen

C-Alkylierungen wurden in Reaktionsapparaturen nach Abb. 19 A durchgeführt. Für andere Operationen, wie z.B. Äquilibrierungen und Abspaltungen, wurden vorwiegend vereinfachte Apparaturen verwendet, wie in Abb. 37 dargestellt. Zur Abspaltung und Belegung größerer Polymermengen wurden entsprechend dimensionierte Umkehrfritten eingesetzt.

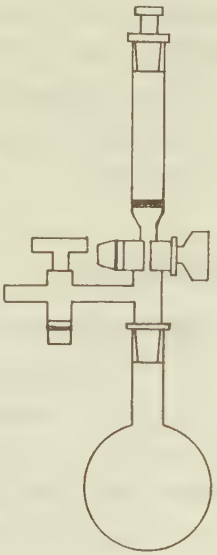


Abb. 37

20. Abspaltungen und Abspaltkinetiken

Alle verwendeten Abspaltlösungen wurden entgast und unter Argon aufbewahrt. CH_3CN/0.1N HCl-Lösungen wurden vor dem Gebrauch frisch hergestellt.

Erstabspaltung:

Die getrockneten und ausgewogenen Polymere wurden auf Umkehrfritten bzw. bei kleineren Mengen in den Reaktionsapparaturen nach Abb. 37 unter Argon bei RT mit der entsprechenden Abspaltlösung die angegebenen Zeiten gerührt. Danach wurde abfiltriert, nochmals 1 h mit Abspaltlösung gerührt und nach Abfiltrieren zweimal mit Abspaltlösung nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden auf ein definiertes Volumen aufgefüllt und aus Aliquoten der Gehalt an Matrize bestimmt.
Die abgespaltenen Poylmere wurden mit CH_3CN/H_2O 8:2 neutral gewaschen und jeweils 2 h mit CH_3CN/H_2O, CH_3CN und Ether im kontinuierlichen Durchfluß gewaschen. Anschließend wurden die Polymere im Oelpumpenvakuum getrocknet, in ein N_2-Gefäß überführt und unter Argon aufbewahrt.

Abspaltkinetiken

Die Bestimmung der Abspaltkinetiken der Polymere PVIII und PXIV wurde in den Reaktionsapparaturen nach Abb. 37 durchgeführt. Jeweils 200 mg Polymer wurden mit 10 ml Abspaltlösung versetzt und die entsprechende Zeit bei RT gerührt. Danach wurde filtriert und aus dem Filtrat der Gehalt an Matrize bestimmt.

Das Polymer wurde sofort mit weiteren 10 ml Abspaltlösung versetzt und bis zum nächsten Meßpunkt gerührt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 40 wiedergegeben.

Tabelle 40

Polymer	Abspaltlösung	0.5h	1h	2h	3h	6h	24h	48h
PVIII	$HAc/TFA/H_2O$ 10 : 5 : 1	6%	2%	1%	1%	2%	3%	3%
PVIII	CH_3OH/HCl_{konz} 5 : 1	6%	2%	2%	1%	2%	7%	4%
PXIV	CH_3CN/0.1N HCl 9 : 2	26%	12%	5%	3%	4%	7%	4%

21. Äquilibrierungen

Bei Batch-Äquilibrierungen ist der Trennfaktor α durch das Verhältnis der beiden Verteilungskoeffizienten K_{dD} und K_{dL} definiert. Die beiden Verteilungskoeffizienten geben an, in welchen Konzentrationsverhältnissen jeweils ein Enantiomer im Filtrat bzw. am Polymer zu finden ist.

$$K_{dD} = \frac{m_{PD}}{m_{FD}} \qquad K_{dL} = \frac{m_{PL}}{m_{FL}}$$

$$\alpha = \frac{K_{dL}}{K_{dD}} = \frac{m_{PL}}{m_{PD}} \frac{m_{FD}}{m_{FL}}$$

m_{PD}= Menge des D-Enantiomers am Polymer; m_{PL}= Menge d. L-Enantiomers am Polymer; m_{FD}= Menge des D-Enantiomers im Filtrat; m_{FL}= Menge des L-Enantiomers im Filtrat.

Zur Durchführung der Äquilibrierungen wurden die abgespaltenen und getrockneten Polymere unter Argon in eine Reaktionsapparatur nach Abb. 37 gegeben und mit der jeweiligen Äquilibrierungslösung, bestehend aus Racemat, Lösungsmittel und zusätzlichen Reagenzien, versetzt. Die Ansätze wurden eine definierte Zeit bei RT gerührt und die Lösung im Vakuum abfiltriert. Danach wurde einmal mit dem Lösungsmittel nachgewaschen.

Das Filtrat wurde mit 5 Tropfen 0.1N HCl versetzt und wie bei 16.4 beschrieben aufgearbeitet und derivatisiert.

Die Abspaltung des Polymers erfolgte mit CH_3CN/0.1N HCl (9:2), die Derivatisierung wie unter 16.4 beschrieben. Aus den gaschromatographischen Analysen von Filtrat und Polymerabspaltung erhielt man die prozentuale Enantiomerenzusammensetzung und damit den ee.

Mit diesen Werten ließen sich auch ohne Zugabe eines internen Standards Trennfaktor und Verteilung berechnen. Es wurde jedoch mit wenigen Ausnahmen nicht auf eine interne Standardisierung verzichtet, um Fehler durch Nachspaltung der Polymere auszuschließen. Aus diesem Grund wurden auch parallel zu den Äquilibrierungen Blindversuche durchgeführt, bei denen gleiche Mengen Polymer ohne Racematzugabe den Äquilibrierungs- und Abspaltbedingungen ausgesetzt wurden. Die Ergebnisse der Blindversuche wurden bei der Berechnung des Trennfaktors berücksichtigt. Blindversuche wurden nur zu den Äquilibrierungen durchgeführt, bei denen das eingesetzte Racemat der ursprünglichen Matrize entsprach.

22. Wiederbelegungen

Belegung der Polymere mit Glycinmethylester

0.7 g Glycinmethylester Hydrochlorid wurden mit 20 ml einer mit trockenem Ammoniak gesättigten $CHCl_3$-Lösung versetzt und 3 min kräftig geschüttelt. Das ausgefallene NH_4Cl wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Nach Aufnehmen des Rückstands in 20 ml $CHCl_3$ wurde filtriert und erneut eingeengt. Dieser Vorgang wurde noch einmal wiederholt um restliches NH_3 völlig zu entfernen. Glycinmethylester ist im Vakuum merklich flüchtig und wurde als farbloses Oel erhalten.

2 g des abgespaltenen und getrockneten Polymers wurden auf einer Umkehrfritte unter Argon mit einer Lösung des Glycinmethylesters in 30 ml CH_3CN 6 h gerührt. Anschließend wurde abfiltriert, viermal mit 40 ml CH_3OH und viermal mit 40 ml CH_3OH/H_2O (9:1) gewaschen. Das Polymer wurde 4 h mit 40 ml CH_3OH/H_2O (9:1) gerührt. Nach Abfiltration wurde zweimal mit 40 ml CH_3OH/H_2O und viermal mit CH_3OH gewaschen. Danach wurde das Polymer 2 h mit 40 ml CH_3OH gerührt und nach Abfiltrieren fünfmal mit 40 ml CH_3OH und fünfmal mit 40 ml Ether gewaschen (alle Operationen unter Argon). Das Polymer wurde auf der Umkehrfritte im Vakuum getrocknet und anschließend in einen N_2-Kolben überführt.

Zur Bestimmung der Glycin-Aufnahme wurden die Polymere mit CH_3CN/0.1N HCl (9:2) 3 h abgespalten. Quantitative Bestimmung des Glycins erfolgte wie in Tab. 39 angegeben.

Belegungen der Polymere mit anderen Aminosäureestern wurden analog durchgeführt. Die Nachbehandlung mit CH_3OH/H_2O erfolgte nur bei den Dopa-Polymeren PXIV-PXVII.

Belegung mit Kupfer- und Nickel-Komplexen

1 g abgespaltenes und getrocknetes Polymer wurde auf einer Umkehrfritte mit einer Lösung von 80 mg Natriumglycinat 92 in 40 ml CH_3OH versetzt und 3 h gerührt. Anschließend wurde abfiltriert, viermal mit CH_3OH, viermal mit CH_3OH/H_2O (9:2) und viermal mit CH_3OH gewaschen (jeder Waschvorgang ca. 20 min). Danach wurde eine gesättigte Lösung von $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$ bzw. $Ni(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ in 25 ml CH_3OH zugefügt und 3 h gerührt. Nach Abfiltrieren wurde wie oben beschrieben mit CH_3OH, CH_3OH/H_2O und CH_3OH gewaschen. Zum Schluß wurde das Polymer mehrfach mit Ether gewaschen, im Vakuum getrocknet und in einen N_2-Kolben überführt. Bestimmung der Wiederbelegung siehe 16.4, Tab. 39.

Belegung von PVII, PVIII und PXIV mit Glycin

300 mg Polymer wurden mit 100 mg 96 in 10 ml CH_2Cl_2 und 0.3 ml DMF versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wurden 200 mg DCC und 20 mg DMAP in 5 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Nach 1.5 h wurde abfiltriert und das Polymer mehrfach mit CH_2Cl_2 und Ether gewaschen. Das Polymer wurde dann in Ether suspendiert, mit 0.2 ml etherischer 1N HCl versetzt und 0.5 h gerührt. Anschließend wurde abfiltriert (gelbliches Filtrat) und mehrmals mit Ether gewaschen. Danach wurden 5 Tropfen Et_3N in 10 ml Ether zugegeben und 15 min gerührt. Nach Abfiltrieren wurde das Polymer mit Ether und CH_2Cl_2 gewaschen und getrocknet.

Belegung von Dopa-Polymeren mit 3,4-Dihydroxybenzaldehyd 109

Jeweils 50 mg der nach Tab. 22 mit 33 belegten Polymerproben wurden mit einer Lösung von 20 mg 109 in 10 ml CH_3CN 2 h gerührt. Anschließend wurden die Polymerproben noch kontinuierlich im Durchfluß mit 109 in CH_3CN 1 h behandelt. Die Proben wurden dann mehrmals mit CH_3CN und Ether gewaschen (1 h) und für die Reaktionen in Tab. 23 verwendet.
Zur quantitativen Bestimmung der Aufnahme an 109 wurden analog präparierte Proben (150 mg Polymer) 1 h mit CH_3OH/H_2O (9:2) abgespalten. Die Abspaltlösung wurde auf ein definiertes Volumen aufgefüllt und durch Aufnahme des UV-Spektrums der Gehalt an 109 bestimmt.

UV-Spektrum 109:

λ	310	278	230	203
ε	8903	10323	13419	15742

(c = 0.0775 mmol/l, CH_3OH/H_2O 9:2)

Parallel wurden Blindproben mit entsprechenden nach Tab. 22 belegten Polymeren durchgeführt.

23. C-Alkylierungen

Die in den Tabellen 3, 6, 13 und 14 beschriebenen C-Alkylierungen wurden in Reaktionsapparaturen nach Abb. 19 A durchgeführt. Die Apparatur wurde im Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Nach Einbringen der Polymerprobe wurde mehrfach evakuiert und mit Argon belüftet. Das Polymer wurde mit dem zur Reaktion verwendeten Lösungsmittel mehrfach gewaschen (Reservoir (1), Vakuum an (10)). Durch Argon-Überdruck an Hahn (10) ließ sich das Polymer im Lösungsmittel aufwirbeln.

Variante A:

Base und Bromid wurden gleichzeitig über (4) im Argon-Gegenstrom (über (5) und (10)) in den Reaktionsraum (7) gegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde abfiltriert, mehrmals mit dem Lösungsmittel aus (1) nachgewaschen und zum Schluß zweimal mit Ether gewaschen. Der Auffangkolben (11) wurde ausgewechselt und die entsprechende Abspaltlösung zugegeben. Danach wurde wie unter 16.4 beschrieben aufgearbeitet.

Variante B:

Für die bei - 70°C durchgeführten Reaktionen wurde der Kühlmantel (6) mit gepulvertem Trockeneis (und wenig Aceton) gefüllt. Zu Polymer und Lösungsmittel wurde über (4) die Base gegeben. Nach den angegebenen Reaktionszeiten wurde abfiltriert, mit dem Lösungsmittel (aus 1) gewaschen und das Bromid zugegeben. Die bei tiefen Temperaturen durchgeführten Reaktionen ließ man dann auf RT auftauen. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu Variante A.
Alkylierungen mit CH_3I (PVII-33, Variante A) wurden ebenso durchgeführt. Bei Blindproben zu C-Alkylierungen wurden gleiche Mengen Polymer eingesetzt und unter identischen Bedingungen mit Base und Bromid behandelt und abgespalten.

24. Aldolreaktionen

Bei den Aldolreaktionen aus Tabelle 25, 27, 28 und 29 wurden die Polymerproben wie unter IV.2.3 beschrieben in Reaktionsapparaturen nach Abb. 19 A und Abb. 37 eingebracht und mit den entsprechenden Reagenzien unter inerten Bedingungen versetzt.

Varianten und Reaktionsbedingungen sind bei den jeweiligen Tabellen angegeben. Nach Beendigung der Reaktion wurde abfiltriert und das Polymer fünfmal mit CH_3OH und zehnmal mit Ether gewaschen. Danach wurde mit CH_3CN/0.1N HCl abgespalten (2 h) und wie unter 16.4 beschrieben aufgearbeitet und analysiert.

25. Racemisierungen und Retroracemisierungen

Untersuchungen zur Racemisierung (Tab. 20, PVII-32) wurden mit nicht abgespaltenen Polymerproben durchgeführt. Die Proben wurden in Reaktionsapparaturen nach Abb.37 mit dem jeweiligen Lösungsmittel mehrmals gewaschen und unter Argon mit der entsprechenden Base versetzt (PVII-32: 200 mg Polymer, 15 mg Base). Nach Beendigung der Reaktion wurde wie bei den C-Alklyierungen aufgearbeitet (IV.23). Die Durchführung der Retroracemisierungen (Tab. 20, PVII-31) erfolgten analog (PVII-31: 150 mg Polymer, 5 mg Base).

V. Literaturverzeichnis

1) W. Lenz, Dtsch.Med.Wschr. 87, 1232 (1962)

2) J.D. Morrison: "Asymmetric Synthesis", Vol 2 u. 3, Academic Press, London 1984 und dort zitierte Literatur

3) D. Valentin and J.W. Scott, Synthesis 1978, 329

4) J.D. Morrison and H.S. Mosher: "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall 1971

5) E.L. Eliel, Tetrahedron 30, 1503 (1974)

6) D.J. Cram and F.A.A. Elhafez, J.Am.Chem.Soc. 74, 5828 (1952)

7) H. Pracejus in "Fortschr.chem.Forsch." 8/4,493 (1967)

8) Y. Izumi, I. Chibata and T. Itoh, Angew.Chem. 90, 187 (1978)

9) B. Hoppe und J. Martens, Chemie in unserer Zeit 18, 73 (1984)

10) W.S. Knowles et al., J.Am.Chem.Soc. 97, 2567 (1975)

11) G. Wilkinson et al., Proc.Chem.Soc. (London), 284 (1964)

12) G. Wilkinson et al., J.Chem.Soc.A 1966, 1711

13) E.N. Safonova and V.M. Belikov, Rus.Chem.Rev. 43, 745 (1974) (und dort zitierte Literatur)

14) D. Hoppe, Nachr.Chem.Tech.Lab. 30, 782 (1982)

15) D. Hoppe, Nachr.Chem.Tech.Lab. 30, 852 (1982)

16) E.J. Corey, R.J. McCaully and H.S. Sachdev, J.Am.Chem.Soc. 92, 2476 (1970); J.Am.Chem.Soc. 92, 2488 (1970)

17) U. Schöllkopf, Tetrahedron 39, 2085 (1983)

18) W.M. Weigert, H. Offermanns und P. Scherberich, Angew.Chem. 87, 372 (1975)

19) I. Chibata, T.Tosa and T. Sato, Appl.Microbiol. 27, 878 (1974)

20) W. Bergstein, A. Kleemann and J. Martens, Synthesis 1981, 76

21) I. Ojima et al., J.Org.Chem. 43, 3444 (1978)

22) T. Aratani et al., Tetrahedron Lett. 1975, 1707

23) T. Hayashi et al., Tetrahedron Lett. 1980, 79

24) I. Ojima and T. Kognize, Tetrahedron Lett. 1974, 1889

25) B. Bogdanovic, Angew.Chem. 85, 1013 (1973)

26) H. Brunner, Chemie in unserer Zeit 14, 177 (1980)

27) a. H. Feldmann, Nachr.Chem.Tech.Lab. 29, 6 (1981)

b. Science 209, 1319 (1980)

28) J.K. Seltow and A. Hollaender (ed): "Genetic Engineering" Vol. 1-4, Plenum Press N.Y./London 1979 bis 1982

29) Chemie in unserer Zeit 17, 1 (1983)

30) J. Hilfenhaus, Chemie in unserer Zeit 15, 71 (1981)

31) Abschlußbericht der 1. Amtsperiode der Zentralen Kommision für biologische Sicherheit (ZKBS), Nachr.Chem.Tech.Lab. 30, 266 (1982)

32) H. Dugas and C. Penney: "Bioorganic Chemistry", Springer Verlag 1981 und dort zitierte Literatur

33) J. Rebek (Jr.), Acc.Chem.Res. 17, 258 (1984)

34) R. Schwyzer, Proc.Fourth Int.Congr. on Pharmacology 5, 196 (1970)

35) A.G. Ogston, Nature 162, 963 (1948)

36) a. W.W. Cleland, Acc.Chem.Res. 8, 145 (1975)

b. K.R. Hanson and J.A. Rose, Acc.Chem.Res. 8, 1 (1975)

37) Lit. 32, p. 333

38) T. Kunitake and S. Shinkai, Adv.Phys.Org.Chem. 18, 435 (1980)

39) a. M.L. Bender and M. Komiyama:"Cyclodextrin Chemistry", Springer Verlag N.Y.'84

b. R. Breslow, Acc.Chem.Res. 13, 170 (1980)

c. W. Saenger, Angew.Chem. 92, 343 (1980)

d. J. Tabushi, Acc.Chem.Res. 15, 66 (1982)

40) a. R.M. Kellog in "Topics in Current Chemistry" 101, 111 (1982)

b. R.M. Kellog, Angew.Chem. 96, 769 (1984)

41) D.J. Cram and J.M. Cram, Science 183, 803 (1974)

42) D.J. Cram and J.M. Cram, Acc.Chem.Res. 11, 8 (1978)

43) Y. Chao and D.J. Cram, J.Am.Chem.Soc. 98, 1015 (1976)

44) J.R. Millar et al., J.Chem.Soc. 1963, 218

45) G. Wulff, W. Vesper, R. Grobe-Einsler and A. Sarhan, Makromol.Chem. 178,2799 (1977)

46) G. Wulff and W. Vesper, J.Chromatogr. 167, 171 (1978)

47) G. Wulff, A. Sarhan and K. Zabrocki, Tetrahedron Lett. 1973, 4329

48) G. Wulff, I. Schulze, K. Zabrocki and W. Vesper, Makromol.Chem. 181, 531 (1980)

49) W. Best, Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität,Bonn 1977

50) G. Wulff and A. Sarhan, Angew.Chem. 84, 364 (1972)

51) G. Wulff and E. Lohmar, Isr.J.Chem. 18, 279 (1979)

52) A. Sarhan and G. Wulff, Makromol.Chem. 183, 85 (1982)

53) G. Wulff and A. Sarhan in B.S. Green et al. (Eds.):"Chemical Approaches to Understanding Enzyme Catalysis, Biomimetic Chemistry and Transition-State Analogs", Elsevier, Amsterdam 1982, p. 106

54) A. Sarhan and G. Wulff, Makromol.Chem. 183, 1603 (1982)

55) G. Wulff and J. Gimpel, Makromol.Chem. 183, 2469 (1982)

56) G. Wulff, R. Grobe-Einsler, W. Vesper and A. Sarhan, Makromol.Chem. 178, 2817 (1977)

57) G. Wulff, W. Dederichs, R. Grotstollen and C. Jupe in T.C.J. Gribneau et al. (Eds.): "Affinity Chromatography and Related Techniques",Elsevier, Amsterdam 1982, p. 207

58) G. Wulff, Pure Appl.Chem. 54, 2093 (1982)

59) G. Wulff, in Fonds der Chemischen Industrie (Ed.) "Festzeitschrift 25 Jahre Fonds der Chemischen Industrie", 1975, p. 135

60) G. Wulff, Nachr.Chem.Tech.Lab. 25, 239 (1977)

61) W. Dederichs, Dissertation, Universität Düsseldorf 1983

62) J. Vietmeier, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf 1981

63) H.G. Poll, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf 1982

64) G. Wulff, R. Kemmerer, J. Vietmeier and H.G. Poll, Nouv.J.Chim. 6, 681 (1982)

65) H. Nishide, J. Deguchi and E. Tsuchida, J.Polym.Sci.Polym.Chem.Ed. 15, 3023 (1977)

66) S.N. Gupta and D.C. Neckers, J.Polym.Sci.Polym.Chem.Ed. 20, 1609 (1982)

67) J. Damen and D.C. Neckers, J.Org.Chem. 45, 1382 (1980)

68) J. Damen and D.C. Neckers, Tetrahedron Lett. 21, 1913 (1980)

69) a. R. Arshady and K. Mosbach, Makromol.Chem. 182, 687 (1981)

b. K. Mosbach et al., Tetrahedron Lett. 1984, 5211

70) A.A. Efendiev and V.A. Kabanov, Pure Appl.Chem. 54, 2077 (1982)

71) K.J. Shea et al., J.Am.Chem.Soc. 102, 3149 (1980)

72) C. Walsh: "Enzymatic reaction mechanisms", Freeman and Co., USA 1979

73) C.J. Gray :"Enzym-katalysierte Reaktionen", Fischer-Verlag, Stuttgart 1976 p. 279

74) R. Grigg and J. Kemp, Tetrahedron Lett. 1980, 2461

75) M.J. O'Donnell and T.M. Eckvich, Tetrahedron Lett. 1978, 4625

76) M.J. O'Donnell et al., Tetrahedron Lett. 1978, 2641

77) P. Bey and J.P. Vevert, Tetrahedron Lett. 1977, 1455

78) J.J. Fitt and H.W. Gschwend, J.Org.Chem. 42, 2639 (1977)

79) G. Storck, A. Leong and A.M. Touzin, J.Org.Chem. 41, 3492 (1976)

80) T. Oguri, T. Shiori ans S. Yamada, Chem.Pharm.Bull. 25, 2287 (1977)

81) M. Saito, K. Okawa and S. Akabori, Bull.Chem.Soc.Jpn. 30, 937 (1957)

82) R. Grigg and J. Kamp, Tetrahedron Lett. 1978, 2823

83) P. Bey and J.P.Vevert, J.Org.Chem. 45, 3249 (1980)

84) R.D. Allan, J.Chem.Res. (S) 1980, 392

85) Y.N.Belokon et al., Bull.Acad.Sci.USSR 1978, 888

86) C.J. Harris, Tetrahedron Lett. 1981, 4863

87) P. Bey et al., J.Org.Chem. 44, 2732 (1979)

88) R. Grigg et al., J.Chem.Soc.Chem.Com. 1980, 648

89) S. Yamada, T. Oguri and T. Shiori, J.Chem.Soc.Chem.Com. 1976, 136

90) M. Kolb and J. Barth, Tetrahedron Lett. 1979, 2999

91) M. Kolb and J. Barth, Angew.Chem. 92, 753 (1980)

92) D.A. Phipps, J.Mol.Catal. 5, 81 (1979)

93) A. Nakahara et al., Bull.Chem.Soc.Jpn. 40,2212 (1967)

94) R.B. Johns and D.J. Whelan, Aust.J.Chem. 19, 2143 (1966)

95) K. Harada and J. Oh-Hashi, J.Org.Chem. 32, 1103 (1967)

96) A. Sarhan, persönliche Mitteilung

97) Y.N. Belokon et al., Tetrahedron 33, 2551 (1977)

98) Y.N. Belokon et al., Bull.Acad.Sci.USSR 1977, 387

99) Y.N. Belokon et al., Makromol.Chem. 181, 89 (1980)

100) Y.N. Belokon et al., J.Am.Chem.Soc. 105, 2010 (1983)

101) Y.N. Belokon et al., J.Chem.Soc.Chem.Com. 1982, 180

102) Y.N. Belokon et al., Makromol.Chem. 183, 1921 (1982)

103) W.J. Dale, L. Starr and C.W. Strobel, J.Org.Chem. 26, 2225 (1961)

104) G. Wulff and A. Akelah, Makromol.Chem. 179, 2647 (1978)

105) O. Gerngross and A. Olcay, Chem.Ber. 96, 2550 (1963)

106) D.L. Leussing in: "Metall Ions in Biological Systems", H. Sigel (ed), Volume 5, M. Dekker Inc., New York a. Basel 1976, p. 2-24

107) J.J. Charette and E. de Hoffmann, J.Org.Chem. 44, 2256 (1979)

108) J.W. Ledbetter, J.Phys.Chem. 86, 2449 (1982)

109) R. Pillai and M. Mutter in "Topics in Current Chemistry" 106, 119 (1982)

110) C. Birr: "Aspects of Merrifield Peptide Synthesis" (Reactivity a. Structure Concepts in Org. Chem. Vol 8), Springer Verlag 1978

111) R.B. Merrifield, Pure Appl.Chem. 50, 643 (1978)

112) P.Hodge and D.C. Sherrington: "Polymer-Supported Reactions in Organic Synthesis", Wiley, New York 1980

113) J.F.W. McOmie: "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London,New York 1973

114) T.W. Greene :"Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley and sons New York 1981

115) S. Tanimoto, T. Nigake and M. Okuno, Synth.Com. 4, 193 (1974)

116) D. Braun, W. Neumann and J. Faust, Makromol.Chem. 85, 143 (1965)

117) D. Braun et al., Makromol.Chem. 114, 51 (1968)

118) G.C. Stelakatos, A. Paganov and L. Zervas, J.Chem.Soc. (C) 1966, 1191

119) R.G. Hiskey, J.Org.Chem. 32, 2772 (1967)

120) a. G. Losse et al., Tetrahedron Lett. 1971, 4121

b. G. Losse et al., J.prakt.Chem. 312, 1097 (1970)

121) L.Zervas et al. in: "Peptides: Proceedings of the Sixth European Symposium" Athen 1963, Pergammon Press Oxford 1966, p. 107

122) R.G. Hiskey and J. Adams, J.Am.Chem.Soc. 87, 3969 (1965)

123) A.A. Abodevin, G.R. Delpierre and J.S. Fruton, J.Am.Chem.Soc. 87, 5469 (1965)

124) J. Taylor-Papadimitriov et al., J.Chem.Soc. (C) 1967, 1830

125) P.H. Chapman and D. Walker, J.Chem.Soc.Chem.Com. 1975, 690

126) W.J. Dale and J.E. Rush, J.Org.Chem. 27, 2598 (1962)

127) R. Haul and G. Dümbgen, Chem.Ing.Tech. 35, 586 (1963)

128) E. Reimann, Liebigs Ann.Chem. 750, 109 (1971)

129) K.H. Deimer in Houben-Weyl: "Methoden der organ. Chemie",Band 15/1, 306

130) M. Brenner and W.Huber, Helv.Chim.Acta 36, 1109 (1953)

131) R.P. Patel and S. Price, J.Org.Chem. 30, 3575 (1965)

132) H. Schwarz et al., J.Am.Chem.Soc. 79, 5697 (1957)

133) F.E. Kaiser, C.W. Gehrke et al., J.Chromatogr. 94, 113 (1974)

134) C.F. Poole and M. Verzele, J.Chromatogr. 150, 439 (1978)

135) H. Frank, G.J. Nicholson and E. Bayer, J.Chromatogr.Sci. 15, 174 (1977)

136) G.H.L. Nefkens and R.J.F. Nivard, Rec.trav.chim. 83, 199 (1964)

137) W.E. Hanby , S.G. Waley and J. Watson, J.Chem.Soc. 1950, 3239

138) M. Frankel and A. Berger, J.Org.Chem. 16, 1515 (1951)

139) M. Bergman und L. Zervas, Chem.Ber. 65, 1192 (1932)

140) A. Hubbuch, Kontakte 1979 (3), 14

141) H.E. Carter et al., Org.Synth.Coll.Vol. III, 167 (1967)

142) D. Ben-Ishai and A. Berger, J.Org.Chem. 17, 1564 (1952)

143) K. Blaha and J. Rudinger, Coll.Czechoslov.Chem.Com. 30, 585 (1965)

144) S. Goldschmidt und C. Intz, Chem.Ber. 86, 1116 (1953)

145) F. Weygand und E. Csendes, Angew.Chem. 64, 136 (1952)

146) E. Wünsch in Houben-Weyl: " Methoden der Organ. Chemie" Band 15/1, 171

147) F. Weygand und E. Leising, Chem.Ber. 87, 248 (1954)

148) B. Neises und W. Steglich, Angew.Chem. 90, 556 (1978)

149) a. W. Steglich und G. Höfle, Angew.Chem. 81, 1001 (1969)

b. G. Höfle und W. Steglich, Synthesis 1972, 619

150) A. Hassner and V. Alexanian, Tetrahedron Lett. 1978, 4475

151) K. Holmberg and B. Hansen, Acta Chem.Scand.B 33, 410 (1979)

152) M.K. Dhaon, R.K. Olsen and K. Ramasamy, J.Org.Chem. 47, 1962 (1982)

153) H. Nemman, J.Org.Chem. 30, 1287 (1965)

154) E. Erlenmeyer jun. und E. Frühstück, Liebigs Ann.Chem. 284, 36 (1859)

155) G. Erhardt und I. Hennig, Chem.Ber. 87, 892 (1954)

156) E. Wünsch in Houben-Weyl:"Methoden der Organ.Chemie" Band 15/1, 203

157) J. Goerdeler und A. Holst, Angew.Chem. 71, 775 (1959)

158) L. Zervas, D. Borovas and E. Gazis, J.Am.Chem.Soc. 85, 3660 (1963)

159) L. Zervas and C. Hamalidis, J.Am.Chem.Soc. 87, 99 (1965)

160) I. Phocas et al., J.Chem.Soc. (C) 1967, 1506

161) I. Photaki in: "Topics in Sulfur Chemistry", Vol. 1, A.Senning (ed), Thieme Verlag Stuttgart 1976, Seite 149

162) S. Guttman and R.A. Boissonas, Helv.Chim.Acta 41, 1852 (1958)

163) J. Feijen et al., Makromol.Chem. 175, 3193 (1974)

164) C.C. Yang and R.B. Merrifield, J.Org.Chem. 41, 1032 (1976)

165) R.L. Prestidge et al., J.Org.Chem. 40, 3287 (1975);41, 2579 (1976)

166) W.A.R. van Heeswijk, M.J.D. Eenink and J. Feijen, Synthesis 1982, 744

167) R. Ledger and F.H.C. Stewart, Aust.J.Chem. 19, 1729 (1966)

168) a. J.J. Latterel and H.F. Walton, Anal.Chim.Acta 32, 101 (1965)

b. R.V. Snyder, R.J. Angelici and R.B. Meck, J.Am.Chem.Soc. 94, 2260 (1972)

169) a. V.A. Davankov and Yu.A. Zolotarev, J.Chromatogr. 155, 295 (1978)

b. S.V. Rogozhin and V.A. Davankov, Chem.Comm. 1971, 490

170) G. Blaschke, Angew.Chem. 92, 14 (1980)

171) B. Heide, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf 1982

172) D. Oberkobusch, Dissertation, Universität Düsseldorf 1984

173) G. Hoover, Diplomarbeit, Universität Düsseldorf 1984

174) B. Halpern in: "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptid and Proteins", Vol.5, p. 95, Weinstein-Verlag

176) S.S. Wang et al., J.Org.Chem. 42, 1286 (1977)

177) M. Bergmann, H. Enßlin und L. Zervas, Chem.Ber. 58, 1034 (1925)

178) a. C.M. Lai and W.D. Mason, J.Pharm.Sci. 62, 510 (1973)

b. S.N.Banerjee and C. Ressler, J.Org.Chem. 41, 3056 (1976)

179) E.R. Miller, J.Biol.Chem. 44, 481 (1920)

180) J.D. Morrison: "Asymmetric Synthesis", Vol.1, Academic Press, London 1984

181) E. Gil-Av, J.Mol.Evol. 6, 131 (1975)

182) E. Gil-Av, B. Freibush, R. Charles-Singler, Tetrahedron Lett. 1966, 1009

183) R. Charles, U. Beitler, R. Freibush and E. Gil-Av, J.Chromatogr. 112, 121 (1975)

184) Chrompack News 10 (1983), 6

185) Lit. 32), p. 289

186) U. Beitler and B. Freibush, J.Chromatogr. 123, 149 (1976)

187) V. Schurig, Angew.Chem. 96, 733 (1984)

188) a. E. Bailey, P.B. Farmer and J.H. Lamb, J.Chromatogr. 200, 145 (1980)

b. H. Frank, G.J. Nicholson and E. Bayer, J.Chromatogr. 167, 187 (1978) J.Chromatogr. 146, 197 (1978)

189) G. Schomburg:"Gaschromatographie in Kapillarsäulen",Begleittext für GDCh-Fortbildungskurse 1979

190) W. Funke, Chimia 22, 111 (1968)

191) K. Häupke and H. Hoffmann, Z.Chem. 8, 463 (1968)

192) U. Schöllkopf in Houben-Weyl:"Methoden der organ.Chemie", Band 13/1, 250

193) H.C. Beyermann, H. Hindriks and E de Leer, J.Chem.Soc.Chem.Com. 1968, 1668

194) P. Pfeiffer, W. Offermann und H. Werner, J.prakt.Chem. 159, 313 (1942)

195) a. A. Pasini and L.Casella, J.inorg.nucl.Chem. 1974, 2133
b. Y. Nakao et al., Bull.Chem.Soc.Jpn. 53, 1564 (1980)
196) R.W. Hoffmann, Angew.Chem. 94, 565 (1982)
197) H.E. Zimmermann and M.D. Traxler, J.Am.Chem.Soc. 79, 1920 (1957)
198) H. Meerwein in Houben-Weyl "Methoden der organ. Chemie" Band 5/3, Seite 285
199) J.R. Leebrick and H.E. Ramsden, J.Org.Chem. 23, 935 (1958)
200) W. Vesper, Dissertation, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 1977
201) I.Schulze, Dissertation, Rheinische-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn 1977
202) R. Grotstollen, Dissertation, Düsseldorf 1981
203) J.S. Buck and F.J. Zimmermann, Org.Synth.Coll.Vol.II, 549 (1969)
204) a. G.L. Trammel, Tetrahedron Lett. 1978, 1525
b. Lit. 114, p. 109

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606